

(19) JAPANESE PATENT OFFICE (JP)

(12) Official Gazette for Unexamined Patent Applications (A)

(11) Japanese Unexamined Patent Application (Kokai) No. Hei 10-59954

(43) Disclosure Date: 3 March 1998

(51)	Int.Cl. ⁶	Ident. Symbols	Internal Office Nos.	FI	Technology Indication
	C07D 295/06			C07D 295/06	A
	A61K 31/445	ADU		A61K 31/445	ADU
		ADZ			ADZ
	31/495	ACJ		31/495	ACJ
		ACL			ACL

Request for Examination: Not yet requested

Number of Claims: 11 OL (Total of 16 pages)

Continued on last page

(21) Application No.: Hei 8-214882

(22) Application Date: 14 August 1996

(71) Applicant: 000002934
Takeda Pharmaceutical Co., Ltd.
1-1 Doshumachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu

(72) Inventor: Tetsuya Aono
7-4 Takadai 3-chome, Nagaokakyo-shi, Kyoto-fu

(72) Inventor: Fumio Ito
24-402 Minami Sakurazuka 4-chome, Toyonaka-shi,
Osaka-fu

(72) Inventor: Masafumi Nakao
720-74 Oze-cho, Ikoma-shi, Nara-ken

(74) Agent: Tadao Asahina, Patent Attorney (and 1 other)

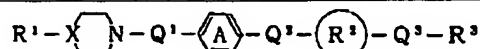
(54) [Title of the Invention]: Cyclic Amine Derivatives and Medicinal Drugs Containing Them

(57) [Abstract]

[Problem] To provide novel compounds having superior anti-*Helicobacter pylori* action.

[Means of solution] Cyclic amine derivatives as represented by the general formula

[Chemical Formula 1]

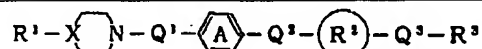


[wherein, R^1 indicates a phenyl, pyrimidyl, or pyridyl group that may have substituted groups, X indicates CH, N or C(OH), Q^1 is CH_2 or CO, the Ring R^2 indicates a monocyclic aromatic ring or an indole ring, Q^2 indicates CO or methylene that may be substituted, Q^3 indicates a divalent lower aliphatic hydrocarbon group that may be a bond connector or substituted and that may be mediated by O, N or S, R^3 indicates (1) and amino group that may be substituted by an aliphatic group that may be substituted or (2) a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic ring group that may be substituted and the benzene ring A may have substituted groups.] and salts thereof.

[Claims 1]

[Claim 1] Cyclic amine derivatives as represented by the general formula

[Chemical Formula 1]



[wherein, R^1 indicates a phenyl, pyrimidyl, or pyridyl group that may have substituted groups, X indicates CH, N or C(OH), Q^1 is CH_2 or CO, the Ring R^2 indicates a monocyclic aromatic ring or an indole ring, Q^2 indicates CO or methylene that may be substituted, Q^3 indicates a divalent lower aliphatic hydrocarbon group that may be a bond connector or substituted and that may be mediated by O, N or S, R^3 indicates (1) and amino group that may be substituted by an aliphatic group that may be substituted or (2) a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic ring group that may be substituted and the benzene ring A may have substituted groups.] and salts thereof.

[Claim 2] A compound as described in Claim 1 in which X is N.

[Claim 3] A compound as described in Claim 1 in which Q^2 is CO.

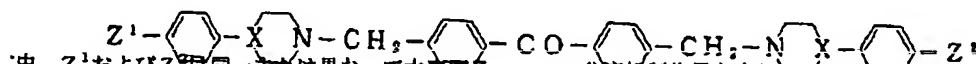
[Claim 4] A compound as described in Claim 1 in which the ring R^2 is benzene.

[Claim 5] A compound as described in Claim 1 in which Q^3 is an alkylene of 1 to 4 carbon atoms.

[Claim 6] A compound as described in Claim 1 in which the ring R^1 is a phenyl group that may have substituted groups.

[Claim 7] Compounds that are represented by the general formula

[Chemical Formula 2]



[wherein, Z¹ and Z², which may be same or different, indicate hydrogen atoms, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkoxy, halogen, halogeno C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkyl carbonyl or nitro [groups] and X indicates CH, N or C(OH)] or compounds as described in Claim 1 which are salts thereof.

[Claim 8] A medicinal drug that contains the cyclic amine derivative described in Claim 1 or a salt thereof.

[Claim 9] A medicinal drug as described in Claim 8 which is an anti-*Helicobacter pylori* agent.

[Claim 10] A medicinal drug as described in Claim 8 which is a digestive tract cancer treatment agent.

[Claim 11] A medicinal drug as described in Claim 8 which is an anti-duodenal ulcer agent.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

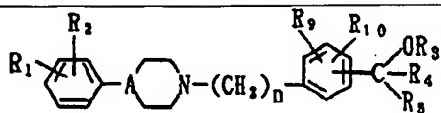
[Technological field of the invention] This invention relates to novel cyclic amine derivatives or salts thereof that have superior antibacterial activity, and, in particular, strong antibacterial activity bacteria of the genus *Helicobacter* such as *Helicobacter pylori* and to medicinal drugs that contain them.

[0002]

[Prior art] Antacids, anticholinergic agents, anti-gastrin agents, Digestive hormones, anti-pepsin agents, histamine H₂ receptor antagonists, tissue restoration agent, mucous membrane protective agents, microcirculation improving agents and proton pump inhibitors have been developed as ulcer treatment agents. Treatment of ulcers has been facilitated by the development, among these ulcer treatment agents, of histamine H₂ receptor antagonists, which have a strong acid secretion inhibiting action, and of proton pump inhibitors. *Helicobacter pylori* is a gram-negative, anaerobic bacterium belonging to the genus *Helicobacter* and the possibility has been suggested that it is a major cause of recurrence of gastritis, duodenal ulcer and gastric ulcer. At present, chemotherapy for various diseases attributable to *Helicobacter pylori* is being carried out by combined use of two-agent preparations consisting of bismuth preparations and antibiotics and by combined use of three-agent preparations consisting of Metronidazole (U.S. Patent No. 2,944,061), tetracyclines (for example, U.S. Patent No. 2,712,517) or Amoxicillin (U.S. Patent 3,192,198). These bismuth preparations, antibiotics and Metronidazole are administered orally.

[0003] In addition to these substances various compounds having anti- *Helicobacter pylori* activity have been reported. For example, imidazole derivatives have been disclosed in Japanese Patent Application Early Disclosure No. Hei 8-12576 [1996], Japanese Patent Application Early Disclosure No. Hei 8-12671 [1996] and EP-05355828A1, benzimidazole derivatives have been disclose in Japanese Patent Application Early Disclosure No. Hei 6-100499 [1994], Japanese Patent Application Early Disclosure No. Hei 5-117268 [1993], Japanese Patent Application Early Disclosure No. Hei 3-48680 [1991], Japanese Patent Application Early Disclosure No. Hei 3-52887 [1991] and Japanese Patent Application Early Disclosure No. Hei 3-173817, and azolone derivatives have been disclose in WO 9601818, WO 9601820, WO 9601821 and WO 9601822. On the other hand, compounds represented by the general formula

[Chemical Formula 3]



[in which]

R₁, R₂: H, C₁₋₈ alkyl, aryloxy, CF₃, OH, etc.

A: CH, N

R₃: H, C₁₋₈ acyl, C₁₋₈ alkyl, etc.R₄, R₅: H, C₁₋₈ alkyl, phenyl, substituted phenyl etc.R₉, R₁₀: H, C₁₋₈ alkyl, C₁₋₈ alkoxy, NO₂, halogens, haloalkyl, amino, etc.

n: 1 ~ 4

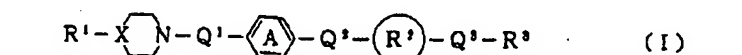
are described as antipsychotic agents in EP-574271.

[Problems the invention is intended to solve] However, conventional ulcer treatment agents present the problems that there are high ulcer recurrence rates after administration of the drug has been stopped, a major problem that remains to be solved at present. It is necessary to administer the above-described bismuth agents, antibiotics and Metronidazole in large doses in order to maintain sufficient concentrations to prevent growth of *Helicobacter pylori* in sites in which it grows. As the result, there are many problems such as the occurrence of vomiting and diarrhea. In addition, other conventional anti-*Helicobacter pylori* compounds are not sufficiently satisfactory as medicinal drugs.

[0004]

[Means for solving the problems] The inventors conducted intensive and repeated research for the purpose of discovering compounds having superior antibiotic action, and, in particular, superior antibiotic action against bacteria of the genus *Helicobacter* of which *Helicobacter pylori* is representative. As the result, they first synthesized cyclic amine derivatives as represented by the general formula

[Chemical Formula 4]



[wherein, R¹ indicates a phenyl, pyrimidyl, or pyridyl group that may have substituted groups, X indicates CH, N or C(OH), Q¹ is CH₂ or CO, the Ring R² indicates a monocyclic aromatic ring or an indole ring, Q² indicates CO or methylene that may be substituted, Q³ indicates a divalent lower aliphatic hydrocarbon group that may be a bond connector or substituted and that may be mediated by O, N or S, R³ indicates (1) and amino group that may be substituted by an aliphatic group that may be substituted or (2) a monocyclic nitrogen-containing heterocyclic ring group that may be substituted and the benzene ring A may have substituted groups.] and salts thereof which have a specificity of chemical structure in that there

are nitrogen atoms in the terminal portion in the para-position side chains of the cyclic amine in which phenyl, pyrimidyl or pyridyl groups are directly bonded. They then unexpectedly discovered that, on the basis of this specific chemical structure, the compounds not only had superior antibacterial action (in particular, action against *Helicobacter pylori*) but that they also had the action of inhibiting recurrence of ulcers and anticarcinogenic action. This invention was perfected on this basis.

[0005] Specifically, this invention relates to medicinal drugs that contain (1) compound (I) or salts thereof and (2) cyclic amine derivatives as represented by general formula (I) or salts thereof. In the above-described general formula (I), the "pyrimidyl groups" of the pyrimidyl groups that are indicated by R¹ and that may also be substituted may be 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl or 5-pyrimidyl and the "pyridyl groups" of the pyridyl groups that may be substituted may be 3-pyridyl or 5-pyridyl. When the phenyl group, pyrimidyl group or pyridyl group that is indicated by R¹ has substituted groups, these substituted groups can be, for example, halogen atoms, alkyl groups, alkenyl groups, alkynyl groups, cycloalkyl groups, cycloalkyl-alkyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, aryloxy groups, aralkyloxy groups, alkylthio groups, alkenylthio groups, alkynylthio groups, arylthio groups, aralkylthio groups, alkylsulfinyl groups, alkenylsulfinyl groups, alkynylsulfinyl groups, alkylsulfonyl groups, alkenylsulfonyl groups, alkynylsulfonyl groups, arylsulfonyl groups, phosphonoxy groups, mono or dialkylphosphonoxy groups, oxo groups, nitro groups, cyano groups, sulfo groups, hydroxyl groups, amino groups, mono or dialkylamino groups, mono or diaralkyl groups, cyclic amino groups, carboxyl groups, mercapto groups, carbamoyl groups, mono or dialkylcarbamoyl groups, mono or diarylcarbamoyl groups, alkoxycarbonyl groups, alkylsulfonylamino groups, aralkyl groups, aryl groups, styryl groups, aryloxy groups, aralkyloxy groups, aromatic heterocyclic groups, formyl groups, alkyl carbonyl groups, alkenyl carbonyl groups, alkynyl carbonyl groups, aryl carbonyl groups, acylamino groups, -CO-P (P being a substituted amino group), and acyloxy groups. These substitution groups can be substituted in positions in which substitution is possible on the phenyl group, the pyrimidyl group or the pyridyl group and the number of substituted groups may be 1 to 5, and, preferably, 1 to 3. However, when the number of substituted groups is 2 or more, they may be the same or different. Specific examples of substituted groups on these phenyl groups, pyrimidyl groups or pyridyl groups are described below.

[0006] Said "halogen atoms" can be, for example, fluorine, chlorine, bromine and iodine. Said "alkyl groups" can be, for example, C₁₋₁₀ alkyl groups such as, for example, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, and 2,2-dimethylbutyl. Said "alkenyl groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkenyl groups such as vinyl, allyl, 2-butenyl, isopropenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, and 5-hexenyl. Said "alkynyl groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkynyl groups such as ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, and 4-hexynyl. Said "cycloalkyl groups" can be, for example, C₃₋₁₀ cycloalkyl groups such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. Said cycloalkyl-alkyl groups" can be, for example, C₃₋₆ cycloalkyl C₁₋₆ alkyl groups such as cyclopropylmethyl.

[0007] Said "alkoxy groups" can be, for example, C₁₋₁₀ alkoxy groups such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy and hexyloxy. Said "alkenyloxy" groups can be, for example, C₂₋₁₀ alkenyloxy groups such as allyloxy and isopropenyloxy. Said "alkynyloxy groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkynyloxy groups such as 2-propynyloxy. Said "aryloxy groups" can be, for example, C₆₋₁₄ aryloxy groups such as phenoxy. Said "aralkyloxy groups" can be, for example, C₇₋₁₆ aralkyloxy groups such as benzyloxy. Said "alkylthio groups" can be, for example, C₁₋₁₀ alkylthio groups such as methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, pentylthio, and hexylthio. Said "alkenylthio groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkenylthio groups such as allylthio and isopropenylthio. Said "alkynylthio groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkynylthio groups such as 2-propynylthio.

[0008] Said "arylthio groups" can be, for example, C₆₋₁₄ arylthio groups such as phenylthio. Said "aralkylthio groups" can be, for example, C₇₋₁₆ aralkylthio groups such as benzylthio. Said "alkylsulfinyl groups" can be, for example, C₁₋₁₀ alkylsulfinyl groups such as methylsulfinyl and ethylsulfinyl. Said "alkenylsulfinyl groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkenylsulfinyl groups such as allylsulfinyl and isopropenylsulfinyl. Said "alkynylsulfinyl groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkynylsulfinyl groups such as 2-propynylsulfinyl. Said "arylsulfinyl groups" can be, for example, C₆₋₁₄ arylsulfinyl groups such as benzenesulfinyl. Said "alkylsulfonyl groups" can be, for example, C₁₋₁₀ alkylsulfonyl groups such as methylsulfonyl, ethylsulfonyl and propylsulfonyl. Said "alkenylsulfonyl groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkenylsulfonyl groups such as arylsulfonyl and isopropenylsulfonyl. Said "alkynylsulfonyl groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkynylsulfonyl groups can be, for example, C₂₋₁₀ alkynylsulfonyl groups such as 2-propynylsulfonyl groups. Said "arylsulfonyl groups" can be, for example, C₆₋₁₄ arylsulfonyl groups as benzenesulfonyl.

[0009] "mono- or di-alkyl phosphonooxy groups" can be, for example, mono- or di-C₁₋₆ alkyl phosphonooxy groups such as methyl phosphonooxy, dimethyl phosphonooxy and diethyl phosphonooxy. Said "mono- or di-alkylamino groups" can be, for example, mono- or di-C₁₋₁₀ alkylamino groups such as methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino and diethylamino. Said "mono- or di-aralkylamino groups" can be, for example, mono- or di-C₇₋₁₆ aralkylamino groups such as benzylamino. Said "cyclic amino groups" can be, for example, 5 or 6 member cyclic amino groups such as pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino and thiomorpholino. Said "mono- or di-alkyl carbamoyl groups" can be, for example, mono- or di-alkyl carbamoyl groups such as methyl carbamoyl, ethyl carbamoyl, dimethyl carbamoyl and diethyl carbamoyl. Said "mono- or di-aryl carbamoyl groups" can include, for example, mono- or di-C₆₋₁₄ aryl carbamoyl groups such as phenyl carbamoyl. Said "alkoxy carbonyl groups" can include, for example, C₁₋₁₀ alkoxy carbonyl groups such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl and butoxycarbonyl.

[0010] Said "alkyl sulfonylamino groups" can be, for example, C₁₋₁₀ alkyl sulfonylamino groups such as methyl sulfonylamino, ethyl sulfonylamino, propyl sulfonylamino and butyl sulfonylamino. Said "aralkyl groups" can include, for example, C₇₋₁₆ aralkyl groups such as benzyl, phenethyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, 1-naphthylmethyl, 2-naphthylmethyl, 2-diphenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, and 5-phenylpentyl. Said "aryl groups" can include, for example, C₆₋₁₄ aryl groups such as phenyl, tolyl, xylyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl, biphenyl and 2-anthryl. Said "aryloxy groups" can include, for example, C₆₋₁₄ aryloxy groups such as phenoxy. Said "aralkyloxy groups" can include, for example, C₇₋₁₆ aralkyloxy groups such as benzyloxy.

[0011] Said "aromatic heterocyclic groups" are, for example, 5 to 10 member aromatic heterocyclic groups that contain, in addition to carbon atoms, 1 to 3 hetero-atoms selected from nitrogen atoms, sulfur atoms and oxygen atoms. Specifically, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-quinolyl, 4-quinolyl, 8-quinolyl, 3-isoquinolyl, 4-isoquinolyl, pyrazinyl, 2-pyrimidinyl, 3-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 3-isooxazolyl, 3-pyridazinyl, 2-pyridon-1-yl, 3-pyridon-1-yl, 1-isindolyl, 1-indolyl, 1-tetrazolyl, 5-tetrazolyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl and 5-pyrimidinyl. Said "alkyl; carbonyl groups" can be, for example, C₁₋₁₀ alkyl carbonyl groups such as acetyl, propionyl, butyral and valeryl. Said "alkenyl carbonyl groups" can be, for example, C₂₋₁₀ alkenyl carbonyl groups such as acryloyl.

[0012] Said "alkenyl carbonyl groups" can include, for example, C₂₋₁₀ alkenyl carbonyl groups such as propioloyl. Said "aryl carbonyl groups" can include, for example, C₆₋₁₄ aryl carbonyl groups such as benzoyl. Said "acylamino groups" can include, for example, C₁₋₁₀ acylamino groups such as formylamino, acetylamino, propionylamino, butylamino, and benzylamino. Said "substituted amino groups" represented by "P" in "-CO-P" can include, for example, mono- or di-C₁₋₆ alkyl amino groups (for example, methylamino, ethylamino, dimethylaminom diethylamino, etc.) and cyclic amino groups

(for example, 5 to 8 member cyclic amino groups such as pyrrolidino, piperidinyl, piperazinyl, morpholino and thiomorpholino). Said "acyloxy groups" can include, for example, C₁₋₁₀ acyloxy groups such as formyloxy, acetoxy and propionyloxy. R¹ may be a phenyl group that may also have substituted groups. Said substituted groups may be C₁₋₄ alkyl groups (methyl, ethyl, t-butyl, etc.), C₁₋₄ alkoxy groups (methoxy, ethoxy, propoxy, etc.), halogen atoms (fluorine atoms, chlorine atoms, etc.), trifluoromethyl groups, C₂₋₄ alkanoyloxy groups (acetyloxy, propionyloxy, etc.) and nitro groups. The position of substitution of these substituted groups may be any position in which substitution of phenyl, pyrimidyl or pyridyl groups is possible and the number of substituted groups may be 1 to 5.

[0013] X may be N. Q¹ may be CH₂. The substituted groups in the benzene ring A can be, for example, lower alkyl groups, lower alkoxy groups, halogen atoms, hydroxyl groups, nitro groups and amino groups. Said lower alkyl groups can be, for example, C₁₋₄ alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl and butyl. Said lower alkoxy groups can be, for example, C₁₋₄ alkoxy groups such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy and isobutoxy. Said halogen atoms can be, for example, fluorine, chlorine, bromine and iodine. One to 4 of these substituted groups can be substituted on the benzene ring in positions in which substitution is possible. The methylene group that is indicated by Q² and that may also be substituted can be, in addition to an unsubstituted methylene group, hydroxymethylene or a lower alkoxymethylene (for example, a substance substituted by a C₁₋₄ alkoxymethylene such as methoxymethylene, ethoxymethylene, and propoxymethylene). Q² may be CO.

[0014] The monocyclic aromatic ring represented by the ring R² can be a benzene ring, a pyridine ring or a pyrimidine ring. Q² and Q³ may be bonded to the ring R² in any position. Together with the bonding sites at which the ring R² is bonded with Q² and Q³

[Chemical Formula 5]

[TRANSLATOR'S NOTE: Figure 5 appears to have been omitted in error. This may be the same chemical structure as in Chemical Formula 4 in the middle of page 3 of the Japanese text. There may also be an additional omission which makes the text unclear at this point.]

when indicated by -R²-, -R²-, when the ring R² is a benzene ring, may be 1,4-phenylene, 1,3-phenylene or 1,2-phenylene; when it is a pyridine ring, it may be 2,3-pyridine-diyl, 2,4-pyridine-diyl, 2,5-

pyridine-diyl, 2,6-pyridine-diyl, 3,4-pyridine-diyl or 2,5-pyridine-diyl; when it is a pyrimidine ring, it may be 2,4-pyrimidine-diyl, 2,5-pyrimidine-diyl and 4,6-pyrimidine-diyl, and, when it is an indole-diyl, it may be 1,2-indole-diyl, 1,3-indole-diyl, 1,4-indole-diyl, 1,5-indole-diyl, 1,6-indole-diyl, 1,7-indole-diyl, 2,3-indole-diyl, 2,4-indole-diyl, 2,5-indole-diyl, 2,6-indole-diyl, 2,7-indole-diyl, 3,4-indole-diyl, 3,5-indole-diyl, 3,6-indole-diyl, 3,7-indole-diyl, 4,5-indole-diyl, 4,6-indole-diyl, 4,7-indole-diyl, 5,6-indole-diyl, 5,7-indole-diyl and 6,7-indole-diyl. The ring R² may be a benzene ring, and, in particular, it may be 1,4-phenylene. Said substituted groups can be, for example, lower alkyl groups, lower alkoxy groups, halogen atoms, and hydroxyl groups. Said lower alkyl groups can be, for example, C₁₋₄ alkyl groups such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl and butyl. Said lower alkoxy groups can be, for example, C₁₋₄ alkoxy groups such as methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy and isobutoxy. Said halogen atoms can be, for example, fluorine, chlorine, bromine and iodine. One to four of these substituted groups can be substituted in positions of the ring R² in which substitution is possible.

[0015] The divalent lower aliphatic hydrocarbon groups that are indicated by Q³, that may be substituted and that may be mediated by O, N or S may be at the terminals or midway in the divalent lower aliphatic hydrocarbons that are mediated by O or S. These divalent lower aliphatic hydrocarbon groups may also have substituted groups. The positions of substitution of these substituted groups may be

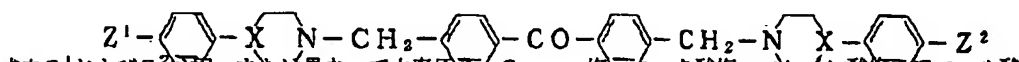
in the S component or may be in the lower aliphatic hydrocarbon component. The lower aliphatic hydrocarbon group may be straight chain or branched and the number of carbons may be 1 to 5. The substituted group of S is oxygen and the substituted group of the lower aliphatic hydrocarbon can be selected, for example, from oxygen, halogens (chlorine, bromine and iodine), hydroxyl groups and lower alkyl groups (for example, groups of 1 to 3 carbon atoms such as methyl, ethyl and propyl). Lower aliphatic hydrocarbon groups that may be substituted and that may be mediated by O or S can be, for example, $-(CH(R))_n-$ (provided that R, which may be the same or different is hydrogen, oxygen, a halogen (chlorine, bromine or iodine), an hydroxyl group, a lower alkyl group of 1 to 3 carbon atoms (for example, methyl, ethyl, propyl) and n indicates an integer of 1 to 5, $-NH-CO-$, $-N(R')-(CH(R))_n-$ (provided that R' indicates methyl or ethyl and that R has the same significance as described above), and $-CO-(CH(R))_n-$ (provided that R and n have the same significances as described above). Specifically, they can be $-CH_2-$, $-CHCH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-O-CHCH_2-$, $-O-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2-$, $-N(CH)-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $NH-CH_2CH_2-$, $-NH-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2-$, $-N(CH_3-CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2CH_2CH_2-$, $-N(CH_3)-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2-$, $-S-CH_2-$, $-S-CH_2CH_2CH_2-$, $-SO-CH_2-$, $-SO-CH_2CH_2-$, $-SO_2-CH_2-$, $-SO_2-CH_2CH_2CH_2-$, $-NH-CO-$, $-CO-CH_2-$, $-CO-CH_2CH_2-$, $-CO-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2-CO-CH_2-$, and $CH_2CH_2CH_2-CO$. Q3 may be an alkylene of 1 to 4 carbon atoms.

[0016] R^3 indicates (1) an amino group that may be substituted by an aliphatic group that may also be substituted or (2) a monocyclic nitrogen containing heterocyclic group that may be substituted. The amino groups that may be substituted by the aforementioned aliphatic groups, in addition to unsubstituted amino groups, can be mono- or di-alkylamino groups and acylamino groups. Said mono- or di-alkylamino groups can be, for example, mono- or di- C_{1-10} alkylamino groups such as methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino and diethylamino. Said acylamino groups can be, for example, C_{1-10} acylamino groups such as formylamino, C_{1-10} alkyl carbonylamino (for example, acetylamino, propionylamino, butylamino). The aforementioned monocyclic nitrogen-containing heterocyclic groups can be monocyclic aromatic nitrogen-containing heterocyclic groups and monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic groups that may have, in addition to carbon atoms 1 to 4 nitrogen atoms or may have sulfur atoms and oxygen atoms. Said monocyclic aromatic nitrogen-containing heterocyclic groups can be substances with 5 to 6 member rings such as, for example, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, pyrazinyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl, 5-oxazolyl, 3-isooxazolyl, 4-isooxazolyl, 5-isooxazolyl, 3-pyrisziny, 2-pyridon-1-yl, 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl and 5-tetrazolyl. Said monocyclic aliphatic nitrogen-containing heterocyclic groups can be substances such as, for example, pyrrolidino, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, piperidino, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, morpholino, 2-morpholinyl, 3-morpholinyl, thiomorpholino, piperazino, and 2-piperazinyl. They may have substituted groups in positions in which substitution is possible. We shall discuss phenyl groups, pyrimidinyl groups and pyridyl groups, which are represented by R^1 , as said substituted groups. These substituted groups may also have 1 to 3 substituted groups selected from alkyl groups, alkenyl groups, alkynyl groups, alkoxy groups, alkenyloxy groups, alkynyloxy groups, aryloxy groups, alkylthio groups, alkenylthio groups, alkynylthio groups, arylthio groups, aralkylthio groups, alkylsulfinyl groups, alkenylsulfinyl groups, alkynyl sulfonyl groups, arylsulfinyl groups, alkylsulfonyl groups, alkenylsulfonyl groups, cyclic amino groups, alkenylsulfonyl [sic] groups, arylsulfonyl groups, mono- or di-alkylamino groups, alkoxy carbonyl groups, alkyl sulfonylamino groups, aralkyl groups, aryl groups, alkyl carbonyl groups, alkenyl carbonyl groups, alkynyl carbonyl groups, acylamino groups, $-CO-O$, and acyloxy groups, and, in positions in which substitution of these substituted groups is possible, halogen atoms (for example, fluorine, chlorine, bromine and iodine), amino groups, mono- or di- C_{1-6} alkyl amino groups (for example, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino), cyclic amino groups (for example, pyrrolidono, piperidino, piperazino, morpholino, thiomorpholino, N-

methylpiperazino, N-phenylpiperazino, 4-phenylpiperidino, 4-phenyl-4-hydroxypiperidino, etc.) and C₇₋₁₄ alkylamino groups (for example, benzylamino).

[0017] Of the compounds (I), compounds represented by the general formula

[Chemical Formula 6]



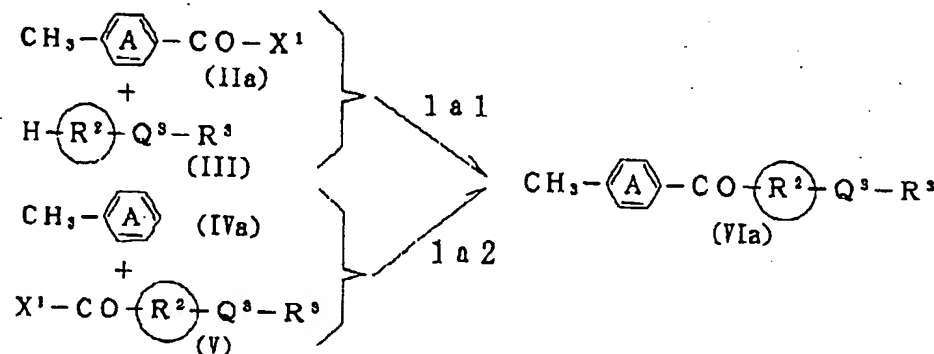
[wherein, Z¹ and Z², which may be the same or different, signify hydrogen atoms, C₁₋₄ alkyl groups (for example, methyl, ethyl, propyl), C₁₋₄ alkoxy groups (for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy), halogens (for example, fluorine, chlorine, bromine, iodine), halogeno C₁₋₄ alkyl groups (for example, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1-fluoroethyl, 2-fluoroethyl, 1,1-difluoroethyl, 1,2-difluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 1,2,2-trifluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, and 2,2,3,3-tetrafluoropropyl), C₁₋₄ alkyl carbonyl groups (for example, acetyl, propionyl) or nitro groups and X has the same significance as described above] are desirable.

[0018] Compound (I) of this invention may also form a salt. Said salt can be an acid addition salt, for example, an inorganic acid salt (for example, a hydrochloride, a sulfate, a hydrobromate, a phosphate) or an organic acid salt (for example, an acetate, a trifluoroacetate, a succinate, a maleate, a fumarate, a propionate, a citrate, a tartrate, a malate, a lactate, oxalate, a methane sulfonate, and a p-toluenesulfonate). In addition, compound (I) may also form salt with bases when they have acidic groups such as, for example, carboxyl groups. These salts can be, for example, alkali metal salts (for example, sodium salts and potassium salts), alkaline earth metal salts (for example, calcium salts and magnesium salts), salts of organic bases (for example, trimethylamine salts, triethylamine salts, pyridine salts, piperidine salts and ethanolamine salts), aluminum salts and ammonium salts. In addition, compound (I) or salts thereof may be hydrides or anhydrides.

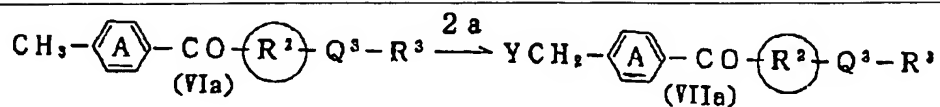
[0019] Compound (I) or salts thereof can be manufactured, for example, by the method indicated below.

1) When Q¹ is methylene

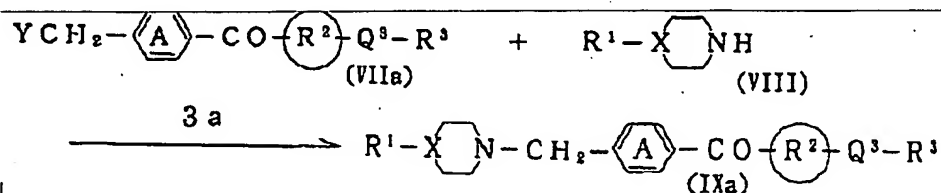
[Chemical Formula 7]



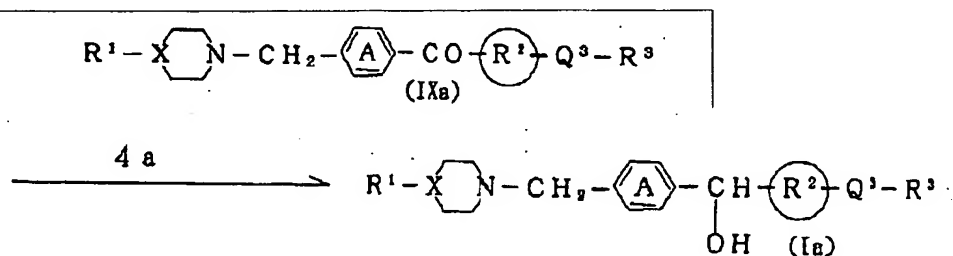
[Chemical Formula 8]



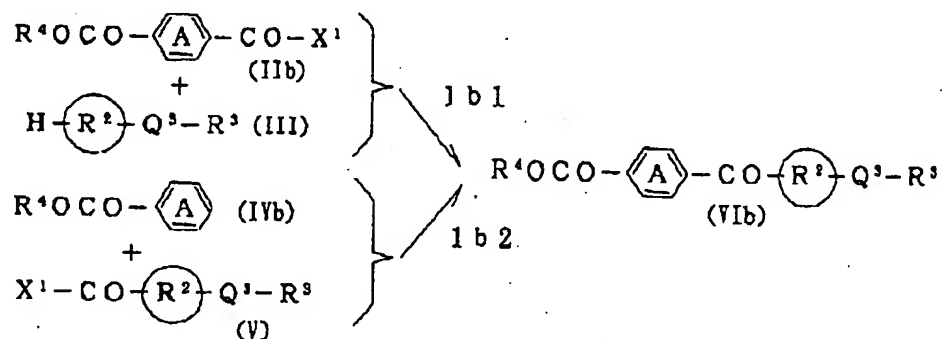
[Chemical Formula 9]



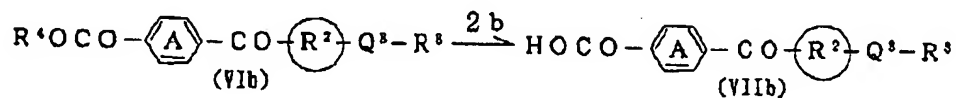
[Chemical Formula 10]

[0020] 2) When Q¹ is carbonyl

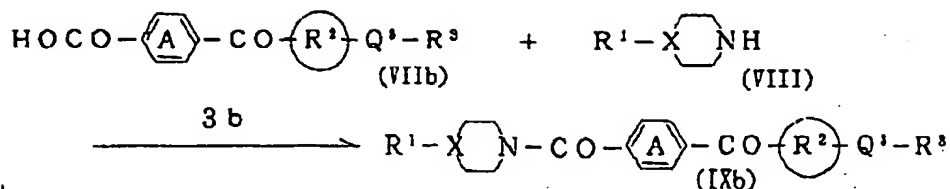
[Chemical Formula 11]



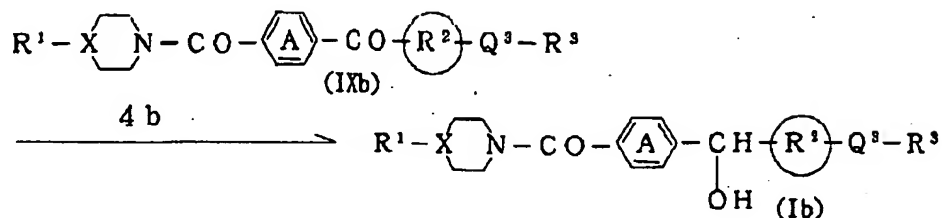
[Chemical Formula 12]



[Chemical Formula 13]



[Chemical Formula 14]



[In the foregoing formulas (IIa), (IIb) and (V), $-\text{COX}^1$ indicates an acid halide. In formula (VIIa), Y indicates a halogen atom such as chlorine or bromine. In formula (IVb) and (VIb), R^4 indicates a lower alkyl group such as a methyl group or an ethyl group. The other symbols in the foregoing formulas have the same significance as described previously.

[0021] The acid halides that are represented by $-\text{COX}^1$ in formulas (IIa), (IIb) and (V) can be, for example, acid chlorides and acid bromides. Reactions 1a1, 1a2, 1b1 and 1b2 indicated above are ordinarily performed in the presence of Lewis acids (for example, aluminum chloride, aluminum bromide, tin chloride, antimony chloride, titanium chloride and boron trifluoride). There are no particular limitations on the solvent that is used at this time as long as it is inactive in the reaction. For example, carbon disulfide and halogenated hydrogen carbide are commonly used. When compound (III) is a liquid, they may be used in unaltered form as solvents. The reaction temperature is in the range of 0°C to the boiling point of the solvent. However, it is generally 20 to 80°C . The reaction time is on the order of 1 to 12 hours. Although the quantity of solvent that is used differs depending on the reaction substrate, it is 1 to 5 times that of compounds (IIa), (IIb) or (V) that are used.

[0022] When the methyl group in compound (VIa) in reaction 2a described above is halogenated, the methods that are generally used are, for example, a method in which N-bromosuccinic acid imide (NBS) is reacted in the presence of a small quantity of peroxide and a method in which chlorine or bromine are reacted in the presence of light and a peroxide. The reaction is usually performed in the presence of a solvent. There are no particular limitations on the solvent that is used at this time as long as it is inactive in the reaction. For example, benzene, chlorobenzene and chloroform are frequently used. Although the reaction temperature is in the range from room temperature to the boiling point of the solvent, it is generally 50 to 90°C . Reaction time is 1 to 3 hours. In reaction 2b indicated above, hydrolysis of the carboxylic acid ester of compound (VIb) represented by $\text{R}^4\text{OCO}-$ is performed by an ordinary method using an acid or base. The carboxylic acid (VIIb) that is obtained, as shown, for example, in reaction 3b, is converted to an amide by a condensation reaction with piperazine or piperidine in accordance with a conventional procedure. The conventional procedure for producing amide bonds may be performed in accordance with any desired known method. For example, it may be performed by the methods described in Peptide Synthesis by M. Bondosky and M. Ondetti, Interscience, New York,

1966; The Proteins, by F.M. Finn and K. Hofmann), Vol. 2, edited by H. Nenrath and R.L. Hill, Academic Press Inc., New York 1976; Foundations of and Experiments in Peptide Synthesis by Nobuo Izumiya, et al., Maruzen (Ltd.), 1985; Lectures on Biochemical Tests 1 by Haruaki Yashima, Shunpei Sakakibara, et al., Japanese Biochemistry Society, Comp., Tokyo Kagaku Dojin, 1977; and Lectures on Biochemical Tests 2 by Shunpei Sakakibara, et al., Japanese Biochemistry Society, Comp., Tokyo Kagaku Dojin, 1987 and methods prepared on their basis. Specific examples of these methods include methods using, for example, the azide method, the chloride method, the acid anhydride method, the mixed acid anhydride method, the DCC method, the active ester method, methods using Woodward reagent K, the carbonyl imidazole method, the oxidation-reduction method, DCC.HONB method, the DIC/HONB method, DCC/HONB method and methods using BOP reagents.

[0023] In reaction 3a indicated above, N-alkylation of the piperazine or piperidine of compound (VIII) can be performed by a known method. The reaction is usually performed in the presence of a base. The bases that can be used include, for example, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydroxide, sodium methoxide and sodium ethoxide. The solvent that is used at this time should be inactive in the reaction. For example, methanol, ethanol, dimethyl sulfoxide, dimethylformamide, and dimethyl acetamide are commonly used. The reaction temperature is from 0°C to the boiling point of the solvent and the reaction is completed in 1 to 10 hours, and, ordinarily, in on the order of 5 hours. In reactions 4a and 4b indicated above, reduction of the carbonyl groups of compounds (IXa) and (IXb) is generally reduction using a metal hydrogen complex compound (lithium aluminum hydride, sodium boron hydride) and catalytic hydrogen addition using a catalyst (nickel, palladium, platinum). Reduction using lithium aluminum hydride is usually performed with an ether (diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane) as the solvent. When sodium boron hydride is used, water or an alcohol (methanol, ethanol, etc.) and mixtures thereof are used as the solvent. Although the reaction temperature differs depending on the substrate and the reduction reagent, it is generally ice-cooled to room temperature. The solvents that can be used during catalytic hydrogen addition are alcohols, acetic acid and dimethylformamide. The reaction proceeds at normal pressure and room temperature.

[0024] When the ring R² in general formula (I) and in the target compound of the aforementioned reaction has substituted groups, said substituted groups can be converted at any desired stage. For example, when said substituted group is an hydroxyl group, a mercapto group or an amino group, these groups may be subjected to an alkylation reaction. When the substituted group is an halogen atom, the halogen atom can be converted to an alkoxy group, an amino group or a mercapto group. Alkylation of hydroxyl groups, mercapto groups and amino groups ordinarily proceeds advantageously in the presence of a base. The bases that are used can be, for example, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium hydride, sodium methoxide and sodium ethoxide. The solvents that are used at this time, in the case of alkylation of amino groups and mercapto groups, are usually, for example, alcohols (for example, methanol, ethanol, propanol), amides (for example, dimethylformamide, dimethyl acetamide, 1-methyl-2-pyrrolidone) and dimethyl sulfoxide. Amides and dimethyl sulfoxide are commonly used for alkylation of hydroxyl groups. These reactions proceed in the range from 0°C to the boiling point of the solvent, and, preferably, from room temperature to the boiling point of the solvent. The reaction is completed in 1 to 10 hours and ordinarily in on the order of 5 hours. The same holds true when halogen atoms are converted with hydroxyl groups, mercapto groups and amino groups. When the substituted group is an aldehyde group or a carbonyl group, the substituted groups may be converted by a Wittig reaction, a Grignard reaction, an aldol reaction, a Claisen reaction or a carbon-carbon bond formation reaction using a transition metal.

[0025] When the target substance is obtained in a free state by the above-described reactions, it may be converted to a salt by a standard method, or, when it is obtained as a salt, it can be converted to the free form or to another salt by standard methods. Compound (I) or a salt thereof that has been obtained in this way can be isolated from the reaction solution and purified by known procedures, for

example, solution conversion, concentration, solvent extraction, fractionation, crystallization, recrystallization and chromatography. When compound (I) or a salt thereof is present as a diastereomer or a conformer, they can be isolated as desired by the aforementioned separation and purification procedures. In addition, when compound (I) or a salt thereof is a racemic modification, it can be separated into the d form and the l form by ordinary optical resolution methods. When compound (I) contains a basic group, it can be made into an acid addition salt by a known method. When it has an acidic group, it can be made into a salt of a base by a known method.

[0026] Compound (I) of this invention or salts thereof have superior anti-*Helicobacter pylori* action. Compound (I) or salts thereof are of low toxicity and have few side-effects and exhibits superior therapeutic effectiveness against digestive tract ulcers such as gastric ulcers and duodenal ulcers and against digestive tract cancers such as stomach cancer, esophageal cancer, tongue cancer, colon cancer, rectal cancer and intestinal cancer in mammals (for example, human beings, cows, horses, dogs, cats, monkeys, mice and rats, and in human beings in particular). Compound (I) or salts thereof can be administered safely orally or parenterally in unaltered form or by known methods (for example, as described in the 12th Revised Edition of the Japanese Pharmacopoeia) as medicinal drug compositions mixed with a medically acceptable carrier, for example, as tablets (including sugar-coated tablets and film-coated tablets), powders, granular preparations, kao [phonetic] preparations, capsules, drip infusion preparations, injection preparations, suppositories (for example, rectal suppositories, body cavity suppositories) and slow release preparations. The dose differs depending on the target of administration, the route of administration and the disease. For example, when administered orally to patients with gastric ulcer, the daily dose in adults (body weights of approximately 60 kg) should be approximately 1 to approximately 500 mg of compound (I) or salt thereof, with approximately 10 to approximately 200 mg being preferable.

[0027] Various types of organic or inorganic carriers commonly used as preparation materials can be used as the medically acceptable carriers. Excipients, lubricants, binders, disintegrating agents and thickeners in solid preparations and solvents, dispersing agents, auxiliary dissolution agents, suspension agents, isotonicizing agents, buffering agents and analgesic agents in liquid preparations can be compounded in suitable quantities. In addition, as required, additives such as preservatives, antioxidants, colorants and sweeteners can be used in accordance with standard methods. Suitable examples of excipients include, for example, lactose, white sugar, D-mannitol, starch, crystalline cellulose and light silicic anhydride. Suitable examples of lubricants include, for example, magnesium stearate, calcium stearate, talc and colloidal silica. Suitable examples of binders include, for example, crystalline cellulose, white sugar, D-mannitol, dextrin, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, and polyvinyl pyrrolidone. Suitable examples of disintegrating agents include, for example, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose calcium, cross carmellose sodium and carboxymethyl starch sodium. Suitable examples of thickeners include, for example, natural gums, cellulose derivatives and acrylic acid polymers. Suitable examples of solvents include, for example, water for injection use, alcohols, propylene glycol, marukugoru [phonetic], sesame oil, and corn oil. Suitable examples of dispersing agents include, for example, Tween 80, HCO 60, polyethylene glycol, carboxymethyl cellulose and sodium alginate. Suitable examples of auxiliary dissolution agents include, for example, polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, trisaminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate and sodium citrate. Suitable examples of suspension agents include surfactants such as, for example, stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzethonium chloride and glycerol chloride and hydrophilic polymers such as, for example, polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose. Suitable isotonicizing agents include, for example, sodium chloride, glycerol and D-mannitol. Suitable example of buffering agents include, for example, phosphates, acetates, carbonates and citrates. Suitable examples of analgesic agents include, for example, benzyl alcohol. Suitable examples of preservatives

include, for example, paraoxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid and sorbic acid, Suitable examples of antacids include, for example, ascorbic acid.

[0028] Specific examples of medicinal drug preparations of this invention are indicated below.

(1) Tablets, powders, granular preparations and kao cell [phonetic] preparations: They can be manufactured by adding, for example, an excipient, a disintegrating agent and a binder or lubricant to compound (I) or a salt thereof and performing compression molding, after which, as required, coating is performed for the objectives of masking taste, enteric properties or durability.

(2) Injection preparations: They can be manufactured, for example, by making compound (I) or a salt thereof into aqueous injection preparations together with dispersing agents, preservatives and isotonicizing agent or by dissolving, suspending or emulsifying them in plant oils such as olive oil, sesame oil, cottonseed oil or corn oil or in propylene glycol and forming them into oleaginous injection preparations.

(3) Suppositories: They can be manufactured by making compound (I) or a salt thereof into oleaginous or aqueous solid, semisolid or liquid compositions. The oleaginous substrates that are used in these compositions include glycerides of higher aliphatic acids (for example, cacao butter, witepsols), neutral fatty acids (for example, migliol) or plant oils (for example, sesame oil, soybean oil and cottonseed oil). Aqueous gel substrates include, for example, natural gums, cellulose derivatives, vinyl polymers and acrylic acid polymers. Although the compounding proportion of compound (I) or salt thereof in these preparations differs depending on the type of preparation, it is usually compounded in a proportion of 0.01 to 50%.

[0029]

[Mode of execution of the invention] We shall now present a detailed description of this invention in the examples, preparation examples and experimental examples described below. These examples are mere implementations and do not limit this invention. In addition, changes can be made within a range that does not depart from the scope of this invention. The abbreviations in the reference examples and examples have the following significances.

s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quartet; dd: double doublet; dt: double triplet; m: multiplet; br: broad; J: coupling constant; room temperature: 0~30°C; DMF: dimethylformamide; THF: tetrahydrofuran.

[0030] Preparation Example 1

Capsule preparation

(1) Compound obtained in Example 10	10 mg
(2) Lactose	90 mg
(3) Microcrystalline cellulose	70 mg
(4) Magnesium stearate	10 mg
<hr/>	
1 capsule	180 mg

The total quantities of (1), (2) and (3) described above and 5 mg of (4) were mixed, after which they were granulated, the remaining 5 mg of (4) was added and the entire mass was sealed in a gelatin capsule.

Preparation Example 2

(1) Compound obtained in Example 10	10 mg
(2) Lactose	35 mg
(3) Cornstarch	150 mg
(4) Microcrystalline cellulose	30 mg
(5) Magnesium stearate	5 mg
<hr/>	
1 capsule	230 mg

The total quantities of (1), (2) and (3) described above, 20 mg of (4) and 2.5 mg of (5) were mixed, after which they were granulated, the remaining of 10 mg of (4) and 2.5 mg of (5) were added and were molded under increased pressure to make a tablet.

[0031] Experimental Example 1

Experiments on antibacterial activity against *Helicobacter pylori*

(Experimental method) The antibacterial activity of compounds synthesized in accordance with the examples was determined by the method [agar dilution] described below. The test compounds were dissolved in dimethyl sulfoxide and test samples were prepared by double dilutions in stages with sterile distilled water. Plates for determination were prepared using Brucella agar to which 7% horse serum was added as the culturing medium and by mixing 2 milliliters of the test samples that were prepared with 18 milliliters of the Brucella agar to which 7% horse serum was added. *Helicobacter pylori* strains CPY 433 and TN 58 were used as the test bacteria and the test bacteria were subjected to shake culturing for 20 hours at 37°C in a gas pack jar into which CampyPak™ (BBL[®]Beckton Dickinson Microbiology Systems) was inserted using Brucella broth culture medium to which 2.5% calf fetal serum was added. 5 microliters of bacterial solution prepared to approximately 10⁶CFU/ml in the same culture medium was inoculated into the plate for determination and they were cultured for 4 days at 37°C in a gas pack jar into which absorbent cotton containing CampyPak™ and water was inserted. After culturing, the growth of the bacterial strain was observed with the unaided eye. The lowest concentration at which growth of the bacterial strain was not observed was taken as the MIC value (minimum inhibitory concentration) of the test compound. Metronidazole (an imidazole derivative that has a known anti- *Helicobacter pylori* action) was used as the positive control and was treated by the same procedure as the test compound and the MIC value of Metronidazole was found.

[0032] (Experimental results) The MIC values of the test compounds and Metronidazole (positive control) were shown in [Table 1].

[Table 1]

Antibacterial Action Against <i>Helicobacter pylori</i>		
Compound (Example No.)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	<i>H. pylori</i> CPY 433	<i>H. pylori</i> TN 58
1	<0.0008	<0.0008
2	≤ 0.006	0.1
3	<0.0008	<0.0008
4	<0.0008	<0.0008
5	0.1	0.1
6	1	1
7	1	1
8	0.05	0.025
9	1	1
10	<0.0008	<0.0008
11	0.1	0.1
12	0.2	0.2
13	<0.006	<0.006
14	0.05	0.025
15	0.1	0.05
16	<0.01	<0.01
17	0.05	0.025
18	<0.0008	<0.0008
19	0.05	<0.006
20	1	1
21	0.006	0.003
22	<0.001	<0.001
23	1	1
24	6.25	0.39
Metronidazole	6.25	3.13

From [Table 1], it is clear that the compounds of this invention had stronger antibacterial activity than Metronidazole against bacterial strains of *Helicobacter pylori*.

[0033]

[Examples]

Example 1

4,4'-bis[4-(4-tolyl) piperazinylmethyl] benzophenone

A dimethylformamide (12 ml) solution of 4,4'-bis(bromomethyl) benzophenone (500 mg), 1-(4-tolyl) piperazine (526 mg) and potassium carbonate (590 mg) was mixed for 2 hours at room temperature. The reaction solution was concentrated, dichromomethane and water were added to the residue, the organic layer was separated, washed with water and saturated saline solution and dried, after which it was purified by silica gel chromatography (dichromomethane : ethyl acetate 1=3:2) and the colorless, solid target compound (435 mg) was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.27(6H, s), 2.65(8H, t, J=5.0Hz), 3.17(8H, t, J=5.0Hz), 3.65(4H, s), 6.85(4H, d, J=8.6Hz), 7.08(4H, d, J=8.6Hz), 7.49(4H, d, J=8.2Hz), 7.79(4H, d, J=8.2Hz).

Example 2

4,4'-bis(4-phenylpiperazinylmethyl) benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 4-phenyl piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.65(8H, t, J=5.0Hz), 3.23(8H, t, J=5.0Hz), 3.66(4H, s), 6.86(2H, t, J=7.4Hz), 6.94(4H, d, J=7.8Hz), 7.26(4H, t, J=7.8Hz), 7.49(4H, d, J=8.0Hz), 7.80(4H, d, J=8.0Hz).

[0034] Example 3

4,4'-bis[4-(4-fluorophenyl) piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(4-fluorophenyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.65(8H, t, J=5.0Hz), 3.23(8H, t, J=5.0Hz), 3.66(4H, s), 6.86(2H, t, J=7.4Hz), 6.94(4H, d, J=7.8Hz), 7.26(4H, t, J=7.8Hz), 7.49(4H, d, J=8.0Hz), 7.80(4H, d, J=8.0Hz).

Example 4

4,4'-bis[4-(4-methoxyphenyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(4-methoxyphenyl) [sic] [NOTE: probably a misprint for "methoxyphenyl")] piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.65(8H, t, J=4.8Hz), 3.12(8H, t, J=4.8Hz), 3.65(4H, s), 3.77(6H, s), 6.83(4H, d, J=9.2Hz), 6.92(4H, d, J=9.2Hz), 7.48(4H, d, J=8.2Hz), 7.79(4H, d, J=8.2Hz).

[0035] Example 5

4,4'-bis[4-(3-chlorophenyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(3-chlorophenyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.63(8H, t, J=5.0Hz), 3.22(8H, t, J=5.0Hz), 3.65(4H, s), 6.72-6.90(6H, m), 7.17(2H, t, J=8.0Hz), 7.49(4H, d, J=8.2Hz), 7.80(4H, d, J=8.2Hz).

Example 6

4,4'-bis[4-(2-tolyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(2-tolyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.31(6H, s), 2.65(8H, brs), 2.96(8H, t, J=4.8Hz), 3.66(4H, s), 6.80-7.22(8H, m), 7.49(4H, d, J=8.2Hz), 7.80(4H, d, J=8.2Hz).

[0036] Example 7

4,4'-bis[4-(2-methoxyphenyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(2-methoxyphenyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.70(8H, brs), 3.12(8H, brs), 3.67(4H, s), 3.86(6H, s), 6.80-7.07(8H, m), 7.48(4H, d, J=8.2Hz), 7.79(4H, d, J=8.2Hz).

Example 8

4,4'-bis[4-(2-pyridyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(2-pyridyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.60(8H, t, J=5.2Hz), 3.57(8H, t, J=5.2Hz), 3.65(4H, s), 6.58-6.70(4H, m), 7.40-7.55(6H, m), 7.80(4H, d, J=8.4Hz), 8.20(2H, m).

[0037] Example 9

4,4'-bis[4-(2-chlorophenyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(2-chlorophenyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.69(8H, m), 3.11(8H, m), 3.68(4H, s), 6.91-7.10(4H, m), 7.21(2H, dd, J=7.2, 1.6Hz), 7.36(2H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.50(4H, d, J=8.2Hz), 7.80(4H, d, J=8.2Hz).

Example 10

4,4'-bis[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(4-chlorophenyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.64(8H, t, J=4.8Hz), 3.18(8H, t, J=4.8Hz), 3.65(4H, s), 6.84(4H, d, J=9.0Hz), 7.20(4H, d, J=9.0Hz), 7.48(4H, d, J=8.0Hz), 7.79(4H, d, J=8.0Hz).

[0038] Example 11

4,4'-bis[4-(3-trifluoromethylphenyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(3-trifluorophenyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.66(8H, t, J=4.8Hz), 3.27(8H, t, J=4.8Hz), 3.67(4H, s), 7.01-7.15(6H, m), 7.35(2H, t, J=7.7Hz), 7.49(4H, d, J=8.0Hz), 7.80(4H, d, J=8.0Hz).

Example 12

4,4'-bis(4-phenylpiperidinomethyl) benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-phenyl piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 1.75-1.90(8H, m), 2.00-2.22(4H, m), 2.40-2.60(2H, m), 2.95-3.10(4H, m), 3.63(4H, s), 7.15-7.37(10H, m), 7.48(4H, d, J=8.4Hz), 7.79(4H, d, J=8.4Hz).

[0039] Example 13

4,4'-bis[4-(4-acetylphenyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(4-acetylphenyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.52(6H, s), 2.63(8H, t, J=5.0Hz), 3.38(8H, t, J=5.0Hz), 3.65(4H, s), 6.87(4H, d, J=9.0Hz), 7.48(4H, d, J=7.8Hz), 7.80(4H, d, J=7.8Hz), 7.87(4H, d, J=9.0Hz).

Example 14

4,4'-bis[4-(4-t-butylphenyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(4-t-butylphenyl) piperazine.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.29 (18H, s), 2.64 (8H, t, J=4.8 Hz), 3.20 (8H, t, J=4.8 Hz), 3.65 (4H, s), 6.88 (4H, d, J=8.8 Hz), 7.29 (4H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (4H, d, J=8.2 Hz), 7.79 (4H, d, J=8.2 Hz).

[0040] Example 15

4,4'-bis[4-(4-chlorophenyl)-4-hydroxypiperidinomethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(4-chlorophenyl) piperazine.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.60-1.80 (4H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.40-2.60 (4H, m), 2.75-2.87 (4H, m), 3.66 (4H, s), 7.33 (4H, d, J=8.6 Hz), 7.46 (4H, d, J=8.6 Hz), 7.48 (4H, d, J=8.2 Hz), 7.79 (4H, d, J=8.2 Hz).

Example 16

4,4'-bis[4-(4-nitrophenyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(4-nitrophenyl) piperazine.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.64 (8H, t, J=5.0 Hz), 3.45 (8H, t, J=5.0 Hz), 3.66 (4H, s), 6.83 (4H, d, J=9.4 Hz), 7.49 (4H, d, J=8.2 Hz), 7.81 (4H, d, J=8.2 Hz), 8.14 (4H, d, J=9.4 Hz).

[0041] Example 17

4,4'-bis[4-(2-pyrimidyl)piperazinylmethyl] benzophenone

The target compound was obtained in the same way as in Example 1 from 4,4-bis(bromomethyl) benzophenone and 1-(2-pyrimidyl) piperazine.

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.54(8H, t, J=5.0Hz), 3.63(4H, s),
3.85(8H, t, J=5.0Hz), 6.48(2H, t, J=4.6Hz), 7.49
(4H, d, J=8.0Hz), 7.80(4H, d, J=8.0Hz), 8.30(4H,
d, J=4.6Hz).

Example 18

4,4'-bis(4-chlorophenylpiperazinylmethyl) benzohydrol

Sodium boron hydride (50 mg) was added to a tetrahydrofuran (10 ml) and methanol (20 ml) solution of 4,4'-bis(4-chlorophenylpiperazinylmethyl) benzophenone (200 mg) and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction solution was concentrated, ethyl acetate and water were added to the residue, the organic layer was separated, washed with water and saturated saline solution and dried, after which it was concentrated, the residue that was obtained was recrystallized from dichloromethane-hexane and colorless, solid target compound (191 mg) was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.58(8H, t, J=5.0Hz), 3.15(8H, t,
J=5.0Hz), 3.54(4H, s), 5.85(1H, s), 6.82(4H, d, J=
9.0Hz), 7.19(4H, d, J=9.0Hz), 7.31(4H, d, J=8.4Hz),
7.37(4H, d, J=8.4Hz).

[0042] Example 19

4,4'-bis(4-phenylpiperazinocarbonyl) benzophenone

Diethyl cyanophosphate (755 mg) was added to a dimethylformamide (12 ml) solution of 4,4'-4-dicarboxybenzophenone (500 mg), after which phenyl piperazine (720 mg) and triethylamine (750 mg) were added and the mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The reaction solution was concentrated, dichloromethane and water were added to the residue, the organic layer was separated, washed with water and saturated saline solution and dried, after which it was concentrated, the residue that was obtained was purified by silica gel column chromatography (methanol containing dichloromethane : 10% ammonia water J = 50:1) and colorless, solid target compound (779 mg) was obtained.

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 3.15(4H, m), 3.29(4H, m), 3.61(4H,
m), 3.98(4H, m), 6.94(6H, m), 7.30(4H, m), 7.58(4
H, d, J=8.0Hz), 7.88(4H, d, J=8.0Hz).

Example 20

2-(4-phenylpiperazino)-5-[4-(4-phenylpiperazinomethyl)benzoyl] pyridine

A dimethylformamide (10 ml) solution of 4-(6-chloronicotinoyl) benzyl bromide (530 mg), phenyl piperazine (560 mg) and potassium carbonate (500 mg) was stirred for 10 hours at room temperature and then for 10 hours at 50°C. The reaction solution was concentrated, dichloromethane and water were added to the residue, the organic layer was separated, washed with water and saturated saline solution and dried, after which it was concentrated, the residue that was obtained was recrystallized from ethyl acetate and colorless, solid target compound (780 mg) was obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.62–2.67 (4H, m), 3.20–3.25 (4H, m), 3.30–3.35 (4H, m), 3.65 (2H, s), 3.88–3.93 (4H, m), 6.74 (1H, d, J=9.1 Hz), 6.86–7.00 (6H, m), 7.23–7.35 (4H, m), 7.48 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.2 Hz), 8.09 (1H, dd, J=9.1, 2.6 Hz), 8.65 (1H, d, J=2.6 Hz).

[0043] Example 21

4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl]-4'-(20morpholinoethoxy) benzophenone

A DMF (50 ml) solution of (i) 1-(4-chlorophenyl) piperazine hydrochloride (3.77 g), potassium carbonate (5.22 g) and 4-(4-acetoxybenzoyl) benzyl bromide (5.79 g) was stirred for 4 hours at room temperature. The reaction solution was concentrated, washed with water and saturated saline solution and dried, after which it was concentrated. Next, it was dissolved in methanol (30 ml) and THF (30 ml), 1N sodium hydroxide (30 ml) was added and the mixture was stirred for 14 hours at room temperature. It was neutralized with 1N hydrochloric acid and the crystals that were obtained were filtered and washed with water. They were dissolved again in dichloromethane/methanol solution, desiccated with anhydrous magnesium sulfate and washed with hexane and colorless, solid 4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinomethyl]-4'-hydroxybenzophenone was obtained (3.80 g).

A DMF (20 ml) solution of (ii) 4-(2-chloroethyl) morpholine hydrochloride (0.750 g), potassium carbonate (2.25 g) and 4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl]-4'-hydroxybenzophenone (0.811 g) was stirred for 14 hours at 60°C. The reaction solution was concentrated, washed with water and saturated saline solution and dried, after which it was concentrated and recrystallized from hexane/ethyl acetate and colorless, solid target compound (260 mg) was obtained.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.61 (8H, m), 2.84 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.18 (4H, m), 3.64 (2H, s), 3.75 (4H, t, J=4.6 Hz), 4.20 (2H, t, J=5.7 Hz), 6.84 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.47 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.74 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.6 Hz).

[0044] Example 22

4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl]-4'-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy] benzophenone

As in (ii) of Example 21, the target compound was obtained from 3-(4-phenylpiperazinyl) propyl chloride hydrochloride, potassium carbonate and 4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl]-4'-hydroxybenzophenone.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (2H, quint, J=6.7 Hz), 2.63 (10H, m), 3.20 (8H, m), 3.64 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=6.3 Hz), 6.78–7.03 (7H, m), 7.16–7.33 (4H, m), 7.47 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.74 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.83 (2H, d, J=8.0 Hz).

Example 23

4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl]-4'-(4-picolyloxy) benzophenone

As in (ii) of Example 21, the target compound was obtained from 4-picoly chloride hydrochloride, potassium carbonate and 4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl]-4'-hydroxybenzophenone.

¹H-NMR (CDCl₃)d: 2.63 (4H, t, J=4.9Hz), 3.18 (4H, t, J=4.9Hz), 3.64 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.84 (2H, d, J=9.1Hz), 7.03 (2H, d, J=8.9Hz), 7.20 (2H, d, J=8.9Hz), 7.37 (2H, d, J=5.7Hz), 7.47 (2H, d, J=8.1Hz), 7.74 (2H, d, J=8.1Hz), 7.84 (2H, d, J=9.1Hz).

[0045] Example 24

3-[4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl]benzoyl]-1-[3-(4-phenylpiperazinyl)propyl] indole

A DMF (70 ml) solution of (i) 1-(4-chlorophenyl) piperazine hydrochloride (2.79 g), potassium carbonate (3.26 g) and 3-(4-chloromethylbenzoyl) indole (3.11 g) was stirred for 24 hours at room temperature. The reaction solution was concentrated, washed with water and saturated saline solution and dried, after which it was concentrated and recrystallized from dichloromethane and ethyl acetate solution and colorless, solid 3-[4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl]benzoyl] indole (2.03 g) was obtained. 60% sodium hydride (118 mg) was added to a DMF (15 ml) solution of (ii) 3-[4-[4-(4-chlorophenyl)piperazinylmethyl]benzoyl] indole (231 mg) and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature, after which 4-(3-chloropropyl)-1-phenylpiperazine hydrochloride (0.174 g) was added and the mixture was stirred for 1 hour at 50°C. The reaction solution was concentrated, the residue that was obtained was purified by silica gel column chromatography (hexane : ethyl acetate J = 2.1) and colorless, solid target compound (177 mg) was obtained.

¹H-NMR (CDCl₃)d: 2.06 (2H, quint, J=6.5Hz), 2.31 (2H, t, J=6.5Hz), 2.52 (4H, t, J=4.9Hz), 2.62 (4H, t, J=4.9Hz), 3.15 (8H, m), 3.62 (2H, s), 4.30 (2H, t, J=6.5Hz), 6.77-6.95 (5H, m), 7.15-7.51 (9H, m), 7.67 (1H, s), 7.79 (2H, d, J=7.8Hz), 8.45 (1H, m).

[0046]

[Effect of the invention] The compounds of this invention have superior anti-*Helicobacter pylori* action and medicinal drug compositions containing these compounds are useful as therapeutic agents for digestive tract ulcers such as gastric ulcers and duodenal ulcers and for digestive tract cancers such as stomach cancer, esophageal cancer, tongue cancer, colon cancer, rectal cancer and intestinal cancer.

Continued from front page

(51)	Int.Cl. ⁶	Ident. Symbols	Internal Office Nos.	FI	Technology Indication
C07D	211/14			C07D	211/14
	211/44				211/44
	213/38				213/38
	239/26				239/26
	295/08				295/08
					A

79221

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-59954

(43) 公開日 平成10年(1998) 3月3日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 295/06			C 0 7 D 295/06	A
A 6 1 K 31/445	ADU		A 6 1 K 31/445	ADU
	ADZ			ADZ
31/495	ACJ		31/495	ACJ
	ACL			ACL

審査請求 未請求 請求項の数11 OL (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平8-214882	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成8年(1996) 8月14日	(72) 発明者	青野 哲也 京都府長岡京市高台3丁目7番地の4
		(72) 発明者	伊藤 文雄 大阪府豊中市南桜塚4丁目13番24-402号
		(72) 発明者	中尾 雅文 奈良県生駒市小瀬町720番地の74
		(74) 代理人	弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 現状アミン誘導体およびそれを含んでなる医薬

(57) 【要約】

【課題】優れた抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有する新規化合物の提供。

【解決手段】一般式

【化1】

$$R^1-X-N-Q^1-\text{A}-Q^2-\text{R}^2-Q^3-R^3$$

[式中、 R^1 はそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル、ピリミジルまたはピリジル基を、XはCH、NまたはC(OH)を、 Q^1 はCH₂またはCOを、環 R^2 は単環性芳香環またはインドール環を、 Q^2 はCOまたは置換されていてもよいメチレンを、 Q^3 は結合手または置換されていてもよいO、NまたはSを介していてもよい2価の低級脂肪族炭化水素基を、 R^3 は①置換されていてもよい脂肪族基で置換されていてもよいアミノ基または②置換されていてもよい単環性含窒素複素環基を示し、ベンゼン環Aは置換基を有していてもよい。]で表される現状アミン誘導体またはその塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】

$$R^1-X-N-Q^1-\text{A}-Q^2-(R^3)-Q^3-R^4$$

 [式中、 R^1 はそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル、ピリミジルまたはピリジル基を、 X はCH、NまたはC(OH)を、 Q^1 は CH_2 またはCOを、環 R^2 は置換基を有していてもよい単環性芳香環またはインドール環を、 Q^2 はCOまたは置換されていてもよいメチレンを、 Q^3 は結合手または置換されていてもよいO、NまたはSを介していてもよい2価の低級脂肪族炭化水素基を、 R^4 は①置換されていてもよい脂肪族基で置換されていてもよいアミノ基または②置換されていてもよい単

環性含窒素複素環基を示し、ベンゼン環Aは置換基を有していてもよい。]で表される環状アミン誘導体またはその塩。

【請求項2】 X がNである請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Q^2 がCOである請求項1記載の化合物。

【請求項4】環 R^2 がベンゼンである請求項1記載の化合物。

【請求項5】 Q^3 が炭素数1～4のアルキレンである請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R^1 が置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1記載の化合物。

【請求項7】一般式

【化2】

$$Z^1-\text{C}_6\text{H}_4-X-N-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-CO-\text{C}_6\text{H}_4-CH_2-N-X-\text{C}_6\text{H}_4-Z^2$$

 [式中、 Z^1 および Z^2 は同一または異なって水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、ハロゲン、ハロゲン C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル-カルボニルまたはニトロを、 X はCH、NまたはC(OH)を示す。]で表される化合物またはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項8】請求項1記載の環状アミン誘導体またはその塩を含有してなる医薬。

【請求項9】抗ヘリコバクター・ピロリ剤である請求項8記載の医薬。

【請求項10】消化器系癌治療剤である請求項8記載の医薬。

【請求項11】抗十二指腸潰瘍剤である請求項8記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた抗菌活性、特にヘリコバクター・ピロリのようなヘリコバクター属菌に対する強い抗菌活性を有する新規な環状アミン誘導体またはその塩およびそれを含んでなる医薬に関する。

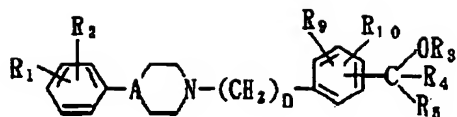
【0002】

【従来の技術】潰瘍治療剤としては、制酸剤、抗コリン剤、抗ガストリン剤、消化管ホルモン剤、抗ペプシン剤、ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤、組織修復剤、粘膜保護剤、微小循環改善剤、プロトンポンプ阻害剤等が開発されて来た。これら潰瘍治療剤の中で、特に、強力な酸

分泌抑制作用を有しているヒスタミン H_2 受容体拮抗剤およびプロトンポンプ阻害剤の開発によって、潰瘍の治療は容易になった。また、ヘリコバクター・ピロリは、ヘリコバクター属に属するグラム陰性の微好気性細菌であり、胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍等の再発の大きな原因となる可能性が示唆されている。このヘリコバクター・ピロリに起因する各種疾患の治療には、現在、ビスマス製剤と抗生物質の二剤併用や、ビスマス製剤、メトロニダゾール（米国特許第2、944、061号）、およびテトラサイクリン（たとえば米国特許第2、712、517号）もしくはアモキシシリン（米国特許第3、192、198号）の三剤併用等による化学療法が行われている。これらビスマス製剤、抗生物質およびメトロニダゾール等は、内服の形で投与される。

【0003】これら以外にも抗ヘリコバクター・ピロリ活性を有する種々の化合物が報告されている。例えば、特開平8-12576号、特開平8-12671号にピリジン誘導体、EP-0535528A1にイミダゾール誘導体、特開平6-100499、同5-117268、同3-48680、同3-52887、同3-173817号にベンズイミダゾール誘導体、WO 9601818、同9601820、同9601821、同9601822にアゾロン誘導体が開示されている。一方、EP-574271には式

【化3】



R_1, R_2 : H, C_1 - 8 アルキル, アリールオキシ, CF_3 , OHなど

A: CH, N

R_3 : H, C_1 - 8 アシル, C_1 - 8 アルキルなど

R_4, R_5 : H, C_1 - 8 アルキル, フェニル, 置換フェニルなど

R_9, R_{10} : H, C_1 - 8 アルキル, C_1 - 8 アルコキシ, NO_2 , ハロゲン, ハロアルキル, アミノなど

n: 1~4

で表される化合物が抗精神薬として記載されている。

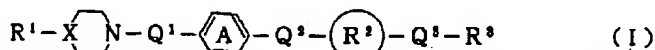
【発明が解決しようとする課題】しかしながら、従来の潰瘍治療剤は、投薬を中止した後の潰瘍再発率が高く、それが現在解決すべき大きな問題として残されている。そして、上記のピスマス製剤、抗生物質およびメトロニダゾール等は、ヘリコバクター・ピロリの増殖を阻止する十分な濃度をその増殖箇所に維持するために、大量投与する必要があり、それによって嘔吐、下痢等が発現するなど、多くの問題がある。また、その他の従来の抗ヘリコバクター・ピロリ化合物も医薬として十分に満足で

きるものではない。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、優れた抗菌作用、特にヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属菌に対する優れた抗菌作用を有する化合物を見いだすために鋭意研究を重ねた結果、フェニル、ピリミジルまたはピリジル基が直結した環状アミンのパラ位側鎖において、その末端部分に窒素原子を有することに化学構造上の特異性がある一般式

【化4】



【式中、 R^1 はそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル、ピリミジルまたはピリジル基を、XはCH、NまたはC(OH)を、 Q^1 は CH_2 またはCOを、環 R^2 は置換基を有していてもよい単環性芳香環またはインドール環を、 Q^2 はCOまたは置換されていてもよいメチレンを、 Q^3 は結合手または置換されていてもよいO、NまたはSを介していてもよい2価の低級脂肪族炭化水素基を、 R^3 は①置換されていてもよい脂肪族基で置換されていてもよいアミノ基または②置換されていてもよい単環性含窒素複素環基を示し、ベンゼン環Aは置換基を有していてもよい。】で表される環状アミン誘導体またはその塩を初めて合成し、その特異な化学構造に基づいて予想外にも優れた抗菌作用（特に抗ヘリコバクター・ピロリ作用）を有しているのみならず、副作用が少ない潰瘍再発の抑制、抗癌作用等を有していることを見だし、これらに基づいて本発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、(1)化合物(I)またはその塩および(2)一般式(I)で表される環状アミン誘導体またはその塩を含有してなる医薬、に関するものである。上記一般式(I)中、 R^1 で示される、置換されていてもよいピリミジニル基の「ピリミジニル

基」としては、2-ピリミジニル、4-ピリミジニルまたは5-ピリミジニルのいずれでもよく、置換されていてもよいピリジル基の「ピリジル基」としては2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルのいずれでもよい。 R^1 で示されるフェニル基、ピリミジニル基又はピリジル基が置換基を有する場合、それらの置換基としては、例えばハロゲン原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキル-アルキル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキニルチオ基、アリールチオ基、アラルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、アルキニルスルホニル基、アリールスルホニル基、ホスホノオキシ基、モノーまたはジ-アルキルホスホノオキシ基、オキシ基、ニトロ基、シアノ基、スルホ基、ヒドロキシル基、アミノ基、モノーまたはジ-アルキルアミノ基、モノーまたはジ-アラルキルアミノ基、環状アミノ基、カルボキシル基、メルカプト基、カルバモイル基、モノーまた

はジールキル-カルバモイル基、モノーまたはジールキルカルバモイル基、アルコキシ-カルボニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アラルキル基、アリール基、スチリル基、アリールオキシ基、アラルキルオキシ基、芳香族複素環基、ホルミル基、アルキル-カルボニル基、アルケニル-カルボニル基、アルキニル-カルボニル基、アリール-カルボニル基、アシルアミノ基、-CO-P (Pは置換アミノ基)、アシルオキシ基などが挙げられる。これらの置換基は、フェニル基、ピリミジニル基又はピリジニル基上の置換可能な位置に置換し、その置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。ただし、その置換基の数が2個以上の場合は同一または異なっているもよい。これらフェニル基、ピリミジニル基又はピリジニル基上の置換基の具体例を次に記載する。

【0006】該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。該「アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチルなどの C_{1-10} アルキル基などが挙げられる。該「アルケニル基」としては、例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、イソプロペニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどの C_{2-10} アルケニル基などが挙げられる。該「アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニルなどの C_{2-10} アルキニル基などが挙げられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの C_{3-10} シクロアルキル基などが挙げられる。該「シクロアルキル-アルキル基」としては、例えばシクロプロピルメチルなどの C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基などが挙げられる。

【0007】該「アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの C_{1-10} アルコキシ基などが挙げられる。該「アルケニルオキシ基」としては、例えばアリルオキシ、イソプロペニルオキシなどの C_{2-10} アルケニルオキシ基などが挙げられる。該「アルキニルオキシ基」としては、例えば2-プロピニルオキシなどの C_{2-10} アルキニルオキシ基などが挙げられる。該「アリールオキシ基」としては、例えばフェノキシなどの C_{6-14} アリールオキシ基などが挙げられる。該「アラルキルオキシ基」としては、例えばベンジルオキシなどの C_{7-16} アラルキルオキシ基などが挙げられる。該「アルキルチ

オ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどの C_{1-10} アルキルチオ基などが挙げられる。該「アルケニルチオ基」としては、例えばアリルチオ、イソプロペニルチオなどの C_{2-10} アルケニルチオ基などが挙げられる。該「アルキニルチオ基」としては、例えば2-プロピニルチオなどの C_{2-10} アルキニルチオ基などが挙げられる。

【0008】該「アリールチオ基」としては、例えばフェニルチオなどの C_{6-14} アリールチオ基などが挙げられる。該「アラルキルチオ基」としては、例えばベンジルチオなどの C_{7-16} アラルキルチオ基などが挙げられる。該「アルキルスルフィニル基」としては、例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、などの C_{1-10} アルキルスルフィニル基などが挙げられる。該「アルケニルスルフィニル基」としては、例えばアリルスルフィニル、イソプロペニルスルフィニルなどの C_{2-10} アルケニルスルフィニル基などが挙げられる。該「アルキニルスルフィニル基」としては、例えば2-プロピニルスルフィニルなどの C_{2-10} アルキニルスルフィニル基などが挙げられる。該「アリールスルフィニル基」としては、例えばベンゼンスルフィニルなどの C_{6-14} アリールスルフィニル基などが挙げられる。該「アルキルスルホニル基」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどの C_{1-10} アルキルスルホニル基などが挙げられる。該「アルケニルスルホニル基」としては、例えばアリルスルホニル、イソプロペニルスルホニルなどの C_{2-10} アルケニルスルホニル基などが挙げられる。該「アルキニルスルホニル基」としては、例えば2-プロピニルスルホニルなどの C_{2-10} アルキニルスルホニル基などが挙げられる。該「アリールスルホニル基」としては、例えばベンゼンスルホニルなどの C_{6-14} アリールスルホニル基などが挙げられる。

【0009】該「モノーまたはジールキルホスホノオキシ基」としては、例えばメチルホスホノオキシ、ジメチルホスホノオキシ、ジエチルホスホノオキシなどのモノーまたはジール- C_{1-6} アルキルホスホノオキシ基などが挙げられる。該「モノーまたはジールキルアミノ基」としては、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノーまたはジール- C_{1-10} アルキルアミノ基などが挙げられる。該「モノーまたはジールアラルキルアミノ基」としては、例えばベンジルアミノなどのモノーまたはジール- C_{7-16} アラルキルアミノ基などが挙げられる。該「環状アミノ基」としては、例えばピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどの5または6員環状アミノ基などが挙げられる。該「モノーまたはジールアルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノーまたはジ

—C₁₋₁₀アルキル—カルバモイル基などが挙げられる。該「モノ—またはジ—アリアル—カルバモイル基」としては、例えばフェニルカルバモイルなどのモノ—またはジ—C₆₋₁₄アリアル—カルバモイル基などが挙げられる。該「アルコキシ—カルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₁₀アルコキシ—カルボニル基などが挙げられる。

【0010】該「アルキルスルホニルアミノ基」としては、例えばメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、ブチルスルホニルアミノなどのC₁₋₁₀アルキルスルホニルアミノ基などが挙げられる。該「アラルキル基」としては、例えばベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどのC₇₋₁₆アラルキル基などが挙げられる。該「アリアル基」としては、例えばフェニル、トリル、キシリル、1-ナフチル、2-ナフチル、ピフェニル、2-アンズリルなどのC₆₋₁₄アリアル基などが挙げられる。該「アリアルオキシ基」としては、例えばフェノキシなどのC₆₋₁₄アリアルオキシ基などが挙げられる。該「アラルキルオキシ基」としては、例えばベンジルオキシなどのC₇₋₁₆アラルキルオキシ基などが挙げられる。

【0011】該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含む5ないし10員の芳香族複素環基などを示し、具体的には、2-チエニル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-フリル、3-フリル、2-キノリル、4-キノリル、8-キノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、1-ピラゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、3-イソオキサゾリル、3-ピリダジニル、2-ピリドン-1-イル、3-ピリドン-1-イル、1-イソインドリル、2-イソインドリル、1-インドリル、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルなどが用いられる。該「アルキル—カルボニル基」としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチル、パレリルなどのC₁₋₁₀アルキル—カルボニル基などが挙げられる。該「アルケニル—カルボニル基」としては、例えばアクリロイルなどのC₂₋₁₀アルケニル—カルボニル基などが挙げられる。

【0012】該「アルキニル—カルボニル基」として

は、例えばプロピオロイルなどのC₂₋₁₀アルキニル—カルボニル基などが挙げられる。該「アリアル—カルボニル基」としては、例えばベンゾイルなどのC₆₋₁₄アリアル—カルボニル基などが挙げられる。該「アシルアミノ基」としては、例えばホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、ベンゾイルアミノなどのC₁₋₁₀アシルアミノ基などが挙げられる。該「—CO—P」の「P」で表される「置換アミノ基」としては、例えばモノ—またはジ—C₁₋₆アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどの5ないし8員の環状アミノ基など）などが挙げられる。該「アシルオキシ基」としては、例えばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシなどのC₁₋₁₀アシルオキシ基などが挙げられる。R¹としては置換基を有していてもよいフェニル基が好ましく、該置換基としてはC₁₋₄アルキル基（メチル、エチル、t-ブチルなど）、C₁₋₄アルコキシ基（メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子など）、トリフルオロメチル基、C₂₋₄アルカノイルオキシ基（アセチルオキシ、プロピオニルオキシなど）、ニトロ基などが好ましい。これらの置換基の置換位置はフェニル、ピリミジルまたはピリジル基の置換可能な位置であればいずれでもよく、置換基の数は1~5個のいずれでもよい。

【0013】XとしてはNが好ましい。Q¹としてはCH₂が好ましい。ベンゼン環Aの置換基としては、たとえば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、アミノ基などが挙げられる。該低級アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどのC₁₋₄アルキル基などが、該低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシなどのC₁₋₄アルコキシ基などが、該ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。これらの置換基はベンゼン環上の置換可能な位置に1~4個置換し得る。Q²で示される置換されていてもよいメチレン基としては、無置換のメチレン基の他、たとえばヒドロキシメチレン、低級アルコキシメチレン（たとえばメトキシメチレン、エトキシメチレン、プロポキシメチレンなどC₁₋₄アルコキシで置換されたもの）が挙げられる。Q²としてはCOが好ましい。

【0014】環R²で示される単環性芳香環としてはベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環などが挙げられる。環R²がQ²、Q³と結合する位置はいずれでもよい。環R²をQ²およびQ³と結合する結合手と共に、

【化5】

—(R²)—で示すと、—(R³)—は、環R²がベンゼン環であるとき、1, 4-フェニ

レン、1, 3-フェニレン、1, 2-フェニレンのいずれでもよく、ピリジン環

であるとき、2, 3-ピリジンジイル、2, 4-ピリジンジイル、2, 5-ピリジンジイル、2, 6-ピリジンジイル、3, 4-ピリジンジイル、3, 5-ピリジンジイルのいずれでもよく、ピリミジン環であるとき、2, 4-ピリミジンジイル、2, 5-ピリミジンジイル、4, 5-ピリミジンジイル、4, 6-ピリミジンジイルのいずれでもよく、インドールジイルであるとき、1, 2-インドールジイル、1, 3-インドールジイル、1, 4-インドールジイル、1, 5-インドールジイル、1, 6-インドールジイル、1, 7-インドールジイル、2, 3-インドールジイル、2, 4-インドールジイル、2, 5-インドールジイル、2, 6-インドールジイル、2, 7-インドールジイル、3, 4-インドールジイル、3, 5-インドールジイル、3, 6-インドールジイル、3, 7-インドールジイル、4, 5-インドールジイル、4, 6-インドールジイル、4, 7-インドールジイル、5, 6-インドールジイル、5, 7-インドールジイル、6, 7-インドールジイルのいずれでもよい。環R²としてはベンゼン環が好ましく、特に1, 4-フェニレンが好ましい。環R²はさらに置換基を有していてもよい。該置換基としては、たとえば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基などが挙げられ、該低級アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどのC₁₋₄アルキル基などが、該低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシなどのC₁₋₄アルコキシ基などが、該ハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。これらの置換基は環R²の置換可能な位置に1~4個置換し得る。

【0015】Q³で示される置換されていてもよいO、NまたはSを介していてもよい2価の低級脂肪族炭化水素基は、OまたはSを介する位置は2価の低級脂肪族炭化水素の末端でもよく、途中であってもよい。このような2価の低級脂肪族炭化水素基は置換基を有していてもよく、これらの置換基の置換位置はSの部分でもよく低級脂肪族炭化水素部分でもよい。低級脂肪族炭化水素基はたとえば直鎖状または分枝状のいずれでもよく炭素数は1~5などであってもよい。Sの置換基としては酸素が挙げられ、低級脂肪族炭化水素の置換基としてはたとえば酸素、ハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素など）、水酸基、低級アルキル基（たとえばメチル、エチル、プロピルなどの炭素数1~3のもの）などから選ばれた1ないし3個が挙げられる。置換されていてもよいOまたはSを介していてもよい低級脂肪族炭化水素基としては、たとえば—(CH(R))_n—（ただしRは同一または異なって水素、酸素、ハロゲン（塩素、臭素、ヨウ素など）、

水酸基、炭素数1~3の低級アルキル基（たとえばメチル、エチル、プロピルなど）を、nは1~5の整数を示す。）、—O—(CH(R))_n—（Rは前記と同意義である。）、—NH—CO—、—N(R')—(CH(R))_n—（ただしR'は水素、メチルまたはエチルを示し、Rは前記と同意義である。）、—S(O)_q—(CH(R))_n—（ただしRおよびnは前記と同意義であり、qは0~2の整数を示す。）、—CO—(CH(R))_n—（ただしRおよびnは前記と同意義である。）で表されるものがなど挙げられ、具体的には、たとえば—CH₂—、—CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂—、—CH₂CH₂CH₂CH₂—、—O—CH₂—、—O—CH₂CH₂—、—O—CH₂CH₂CH₂—、—O—CH₂CH₂CH₂CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂CH₂—、—NH—CH₂CH₂—、—N(CH)—CH₂CH₂—、—NH—CH₂—、—NH—CH₂CH₂—、—NH—CH₂CH₂CH₂—、—NH—CH₂CH₂CH₂CH₂—、—CH₂—NH—CH₂—、—CH₂—NH—CH₂CH₂—、—N(CH₃)—CH₂—、—N(CH₃)—CH₂CH₂—、—N(CH₃)—CH₂CH₂CH₂—、—N(CH₃)—CH₂CH₂CH₂CH₂—、—CH₂—N(CH₃)—CH₂—、—CH₂—N(CH₃)—CH₂CH₂—、—S—CH₂—、—S—CH₂CH₂—、—SO—CH₂—、—SO—CH₂CH₂—、—SO₂—CH₂—、—SO₂—CH₂CH₂—、—NH—CO—、—CO—CH₂—、—CO—CH₂CH₂—、—CO—CH₂CH₂CH₂—、—CH₂—CO—CH₂—、—CH₂CH₂—CO—などが挙げられる。Q³としては炭素数1~4のアルキレンが好ましい。

【0016】R³は①置換されていてもよい脂肪族基で置換されていてもよいアミノ基または②置換されていてもよい単環性含窒素複素環基を示す。上記脂肪族基で置換されていてもよいアミノ基としては無置換のアミノ基の他、モノーまたはジーアルキルアミノ基、アシルアミノ基などが挙げられる。該モノーまたはジーアルキルアミノ基としては、例えばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノーまたはジ—C₁₋₁₀アルキルアミノ基などが挙げられる。該アシルアミノ基としては、例えばホルミルアミノ、C₁₋₁₀アルキル—カルボニルアミノ（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど）などのC₁₋₁₀アシルアミノ基などが挙げられる。上記単環性含窒素複素環基は、炭素原子以外に1個ないし4個の窒素原子を有し、また硫黄原子および酸素原子を有していてもよく、単環性芳香族含窒素複素環基、単環性脂環族含窒素複素環基が挙げられる。該単環性芳香族

含窒素複素環基としてはたとえば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピラジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、3-ピリダジニル、2-ピリドン-1-イル、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリルなど5または6員のものが挙げられる。該単環性脂環族含窒素複素環基としては、たとえばピロリジノ、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、モルホリノ、2-モルホリニル、3-モルホリニル、チオモルホリノ、ピペラジノ、2-ピペラジニルなどが挙げられる。これらは置換可能な位置に置換基を有していてもよく、該置換基としては R^1 で表されるフェニル基、ピリミジニル基またはピリジル基が有していてもよい置換基として述べたものが挙げられる。これらの置換基のうち、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アリールオキシ基、アルキルチオ基、アルケニルチオ基、アルキルチオ基、アリールチオ基、アラールチオ基、アルキルスルフィニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルケニルスルホニル基、環状アミノ基、アルケニルスルホニル基、アリールスルホニル基、モノ-またはジ-アルキルアミノ基、アルコキシ-カルボニル基、アルキルスルホニルアミノ基、アラールキル基、アリール基、アルキル-カルボニル基、アルケニル-カルボニル基、アルキニル-カルボニル基、アシルアミノ基、 $-CO-P$ 、アシルオキシ基は、さらにこれらの置換基の置換可能な位置にハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、アミノ基、モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなど）、環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、N-メチルピペラジノ、N-フェニルピペラジノ、4-フェニルピペリジノ、4-フェニル-4-ヒドロキシピペリジノなど）、 C_{7-14} アラールキルアミノ基（例えば、ベンジルアミノなど）などから選ばれた1~3個の置換基を有していてもよい。

【0017】化合物（I）のなかでも一般式【化6】

$$Z^1 - \text{C}_6\text{H}_4 - X - N - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - CO - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - N - X - \text{C}_6\text{H}_4 - Z^2$$

 [式中 Z^1 および Z^2 は同一または異なって水素原子、 C_{1-4} アルキル（たとえばメチル、エチル、プロピルなど）、 C_{1-4} アルコキシ（たとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）、ハロゲン（たとえばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン C_{1-4} アルキル（たとえば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、1, 1-ジフルオロエチル、1, 2-ジフルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、1, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルなど）、 C_{1-4} アルキル-カルボニル（たとえばアセチル、プロピオニルなど）またはニトロを、Xは前記と同意義である。]で表される化合物が好ましい。

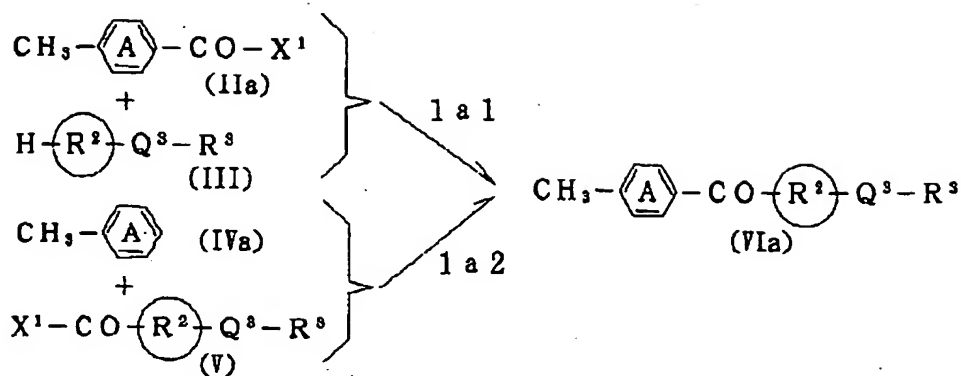
【0018】本発明の化合物（I）は、塩を形成していてもよく、該塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸

塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、りんご酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など）が挙げられる。また化合物（I）がたとえばカルボキシル基などの酸性基を有するときは塩基との塩を形成していてもよく、このような塩としてはたとえばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）、有機塩基塩（例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピペリジン塩、エタノールアミン塩など）、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。また、化合物（I）またはその塩は、水和物または非水和物のいずれであってもよい。

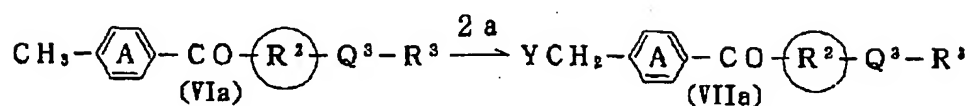
【0019】化合物（I）又はその塩は、例えば以下に示される方法などによって製造される。

1) Q^1 がメチレンのとき

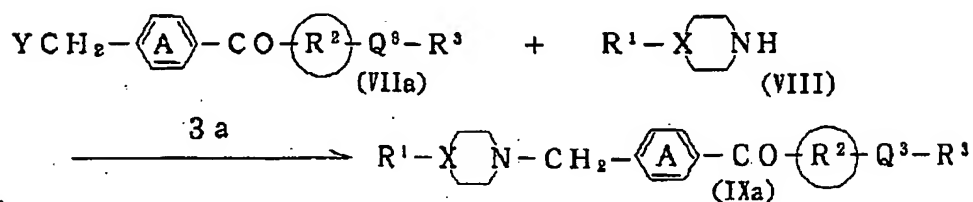
【化7】



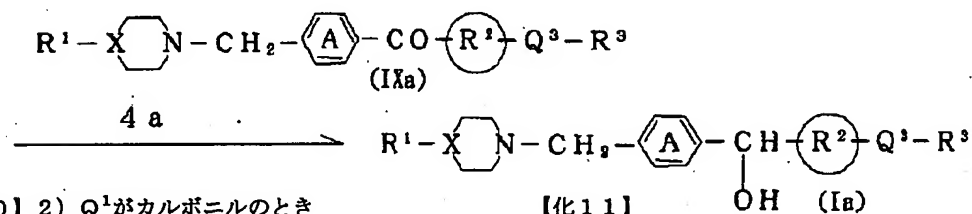
【化8】



【化9】

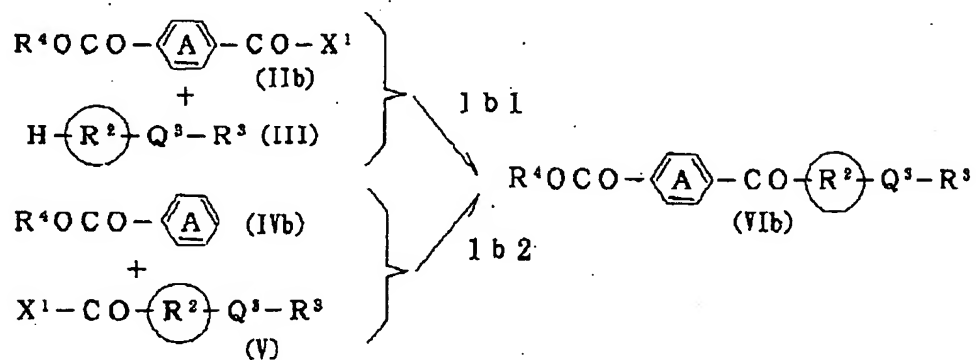


【化10】

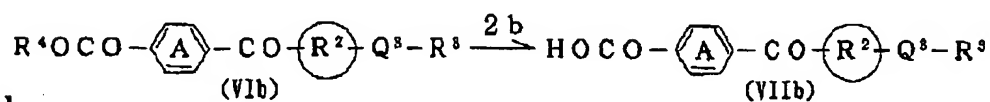


【0020】 2) Q^1 がカルボニルするとき

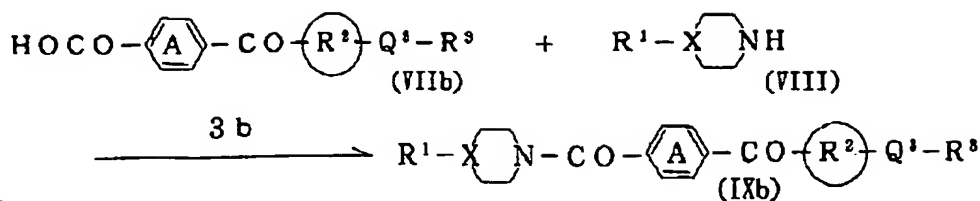
【化11】



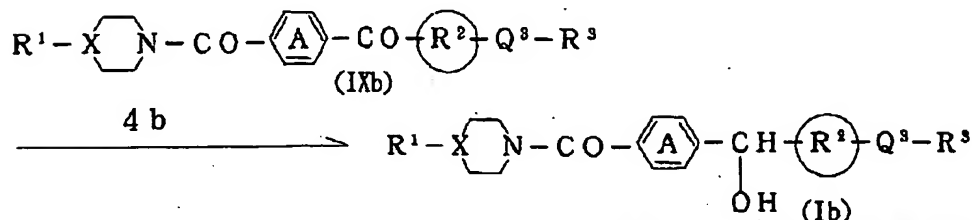
【化12】



【化13】



【化14】



【上記式 (I I a), (I I b) および (V) 中、 $-\text{COOX}^1$ は酸ハロゲン化物を示し、式 (V I I a) 中 Y は塩素、臭素等のハロゲン原子を示し、式 (I V b) および (V I b) 中 R^4 はメチル基、エチル基等の低級アルキル基を示す。上記式中その他の記号は前記と同意義である。】

【0021】式 (I I a), (I I b) および (V) 中、 $-\text{CO}-\text{X}^1$ で表される酸ハロゲン化物としては、例えば酸クロリド、酸ブロミドなどが挙げられる。上記 1 a 1, 1 a 2, 1 b 1 および 1 b 2 の反応は通常ルイス酸 (例えば、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化スズ、塩化アンチモン、塩化チタン、三弗化ホウ素など) の存在下で行われる。この時用いる溶媒は、反応に不活性なものなら特に限定されないが、例えば二硫化炭素やハロゲン化炭化水素などが汎用される。化合物 (I I I) が液体の場合、それらをそのまま溶媒として用いてもよい。反応温度は 0°C ~ 溶媒の沸点の範囲であるが、 $20 \sim 80^\circ\text{C}$ が一般的である。反応時間は 1 ~ 12 時間程度である。用いる触媒の量は反応基質により異なるが、用いる化合物 (I I a), (I I b) または (V) の 1 ~ 5 倍である。

【0022】前記 2 a の反応において、化合物 (V I a) のメチル基をハロゲン化する場合、例えば少量の過酸化物の存在下 N-ブロムコハク酸イミド (NBS) を反応させる方法、光や過酸化物の存在下塩素や臭素を反応させる方法が一般的である。反応は通常、溶媒の存在下で行われ、この時用いる溶媒は、反応に不活性なものなら特に限定されないが、例えば、ベンゼン、クロロベンゼン、クロロホルムなどがよく用いられる。反応温度は室温 ~ 溶媒の沸点の範囲であるが、 $50 \sim 90^\circ\text{C}$ が一般的である。反応時間は 1 ~ 3 時間である。前記 2 b の反応において化合物 (V I b) の $\text{R}^4\text{OCO}-$ で表されるカルボン酸エステルの加水分解は酸又は塩基を用いた通常の方法で行われる。得られたカルボン酸 (V I I b) は、例えば 3 b の反応に示すように、常套手段に従いピペラジン又はピペリジン誘導体との縮合反応により

アミドに導く。アミド結合生成の常套手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば、エム・ボンドスキー (M. Bondosky) 及びエム・オンデッティ (M. Ondetti) 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis), インターサイエンス、ニューヨーク、1966年; エフ・エム・フィン (F. M. Finn) 及びケイ・フォフマン (K. Hofmann) 著、ザ・プロテインズ (The Proteins), 第二巻、エイチ・ネンラス (H. Nienrath) 及びアール・エル・ヒル (R. L. Hill) 編集、アカデミックプレスインク、ニューヨーク、1976年; 泉屋伸夫他著、ペプチド合成の基礎と実験、丸善 (株) 1985年; 矢島治明、榎原俊平他著、生化学実験講座 1、日本生化学会編、東京化学同人 1977年; 木村俊他著、続生化学実験講座 2、日本生化学会編、東京化学同人 1987年等に記載された方法又はそれに準じた方法により実施される。該方法の具体例として、例えば、アジド法、クロライド法、酸無水物法、混合酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬 K を用いる方法、カルボニルイミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法、DIC/HONB法、DCC/HONB法、BOP試薬を用いる方法等が挙げられる。

【0023】前記 3 a の反応において、化合物 (V I I I) のピペラジンまたはピペリジンの N-アルキル化は、公知の方法により行われる。反応は通常、塩基の存在下で行われる。塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどが用いられる。この時用いる溶媒は、反応に不活性なものであればよく、例えばメタノール、エタノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどが汎用される。反応温度は、 0°C ~ 溶媒の沸点で、反応は 1 ~ 10 時間、通常 5 時間程度で終了する。前記 4 a および 4 b の反応において、化合物 (I X a) および (I X b) のカルボニル基の還元は、金属水素錯化合物 (水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウム等) を用いた還元、触媒 (ニッケル、パラジウム、白金等) を用いた接触水素

添加等が一般的である。水素化アルミニウムリチウムを用いた還元は、通常エーテル類(ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)を溶媒として行われる。水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合は、水やアルコール類(メタノール、エタノール等)及びそれらの混合物が溶媒として用いられる。反応温度は基質や還元試薬により異なるが、氷冷下～室温が一般的である。接触水素添加時の溶媒としては、アルコール類、酢酸、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等が用いられる。常圧下、室温で反応は進行する。

【0024】一般式(I)および上記反応の目的化合物の環R²が置換基を有する場合、該置換基は、上記反応の任意の段階で互いに交換することができる。例えば、該置換基が水酸基、メルカプト基、アミノ基等であるときは、それらの基をアルキル化反応に付してもいいし、また該置換基がハロゲン原子であるときは、ハロゲン原子をアルコキシ基、アミノ基、メルカプト基等で置換することもできる。水酸基、メルカプト基、アミノ基のアルキル化は、通常いづれも塩基の存在下で有利に進行する。用いられる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどが挙げられる。この時用いる溶媒は、アミノ基、メルカプト基のアルキル化の場合は、例えばアルコール類(例えば、メタノール、エタノール、プロパノールなど)、アミド類(例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドンなど)、ジメチルスルホキシドなどが一般的である。水酸基のアルキル化には、アミド類、ジメチルスルホキシドが汎用される。これらの反応は、0℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは室温～溶媒の沸点で進行し、1～10時間、通常5時間程度で反応は終了する。ハロゲン原子を水酸基、メルカプト基、アミノ基で置換する場合も同様である。また該置換基がアルデヒド基やカルボニル基であるときは、ウィテツヒ反応、グリニャール反応、アルドール反応、クライゼン反応、遷移金属を用いた炭素-炭素結合生成反応等で置換基を交換してもよい。

【0025】上記反応によって、目的物が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。かくして得られる化合物(I)またはその塩は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。なお、化合物(I)またはその塩がジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、前記分離、精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)またはその塩がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段によりd

体、1体に分離することができる。化合物(I)が、塩基性基を含む場合、自体公知の方法により、酸付加塩とすることができ、また酸性基を有する場合、自体公知の方法により、塩基との塩とすることができ、

【0026】本発明の化合物(I)またはその塩は優れた抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有する。化合物

(I)またはその塩は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト)の胃潰瘍、十二指腸潰瘍の潰瘍などの消化器系潰瘍、胃癌、食道癌、舌癌、大腸癌、直腸癌、結腸癌などの消化器系癌に対して優れた治療効果を示す。化合物(I)またはその塩は、そのままあるいは自体公知(例えば、日本薬局方第12改正記載)の方法にしたがって、医学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カオウセル剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、溶剤、点滴剤、注射剤、坐剤(例えば、直腸座剤、腔座剤など)、徐放剤などとして、経口的または非経口的に安全に投与することができ、その投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などによっても異なるが、例えば、胃潰瘍の患者に経口的に投与する場合、成人(体重約60kg)1日当たりの投与量は化合物(I)またはその塩として約1～約500mgが適切であり、約10～約200mgが好ましい。

【0027】医薬的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤；液状製剤における溶剤、分散剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして適宜適量配合される。また必要に応じて、常法にしたがって防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。増粘剤の好適な例としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体などが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マルクゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。分散剤の好適な例としては、例え

ば、ツイーン (Tween) 80, HCO 60, ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸ケセリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0028】本発明の医薬製剤の具体例を以下に示す。

(1) 錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤：化合物

(I) またはその塩に、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成型し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のためのコーティングを行うことにより製造することができる。

(2) 注射剤：化合物 (I) またはその塩を、例えば分散剤、保存剤、等張化剤などと共に水性注射剤として、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤として成型することにより製造することができる。

(3) 剤剤：化合物 (I) またはその塩を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。このような組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド (例えば、カカオ脂、ウイテプソル類など)、中級脂肪酸 (例えば、ミグリオール類など)、あるいは植物油 (例えば、ゴマ油、大豆油、綿実油など) などが挙げられる。水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。これらの製剤における化合物 (I) またはその塩の配合

割合は、製剤の種類により異なるが、通常0.01~50%配合される。

【0029】

【発明の実施の形態】本発明はさらに下記の実施例、製剤例、試験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。参考例、実施例中の略号は次の意味を有する。

s: シングレット, d: ダブルレット, t: トリプレット, q: クワルテット, dd: ダブルダブルレット, dt: ダブルトリプレット, m: マルチプレット, br: 幅広い, J: カップリング定数, 室温: 0~30℃, DMF: ジメチルホルムアミド, THF: テトラヒドロフラン。

【0030】製剤例1

カプセル剤

(1) 実施例10で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	90mg
(3) 微結晶セルロース	70mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	10mg

1カプセル 180mg

上記(1)、(2)及び(3)の全量と5mgの(4)を混和した後、顆粒化し、これに残りの(4)を5mg加えて、全体をゼラチンカプセルに封入した。

製剤例2

錠剤

(1) 実施例10で得られた化合物	10mg
(2) ラクトース	35mg
(3) コーンスターチ	150mg
(4) 微結晶セルロース	30mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	5mg

1錠 230mg

上記(1)、(2)及び(3)の全量と20mgの(4)及び2.5mgの(5)を混和した後、顆粒化し、この顆粒に残りの(4)を10mgおよび(5)を2.5mg加えて加圧成型し、錠剤とした。

【0031】試験例1

ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori) に対する抗菌活性試験

(試験方法) 実施例に従って合成した化合物の抗菌活性を以下の方法[寒天希釈 (Agar Dilution)]によって測定した。被験化合物を、各々ジメチルスルホキシドに溶解し、滅菌蒸留水で2倍ずつ段階的に希釈することによって被験サンプルを調製した。培地として7%馬血液加 Brucella agar を使用し、調製した被験サンプル2ミリリットルを、各々7%馬血液加 Brucella agar 18ミリリットルと混和することによって、測定用平板を作製した。被験菌として、ヘリコバクター・ピロリ菌株 CPY 433, TN 58 を使用し、各々の被験菌は2.5% 牛胎児血清加 Brucella broth 培地を使用して CampyPak™ (BBL® Beckton Dickinson Microbiology Systems) を挿入したガスパック

ジャー中で、37℃、20時間振盪培養した。同培地で約10⁶CFU/mlに調製した各菌液5マイクロリットルを、各々の測定用平板に接種し、CampyPak™と水を含ませた脱脂綿を挿入したガスパックジャー中で、37℃、4日間培養した。培養後、菌株の発育を肉眼で観察し、菌株の発育が観察されない最低濃度を該被験化合物のMIC値（最低発育阻止濃度）とした。陽性対照として、メトロニダゾ

ール（公知の抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有するイミダゾール誘導体）を使用し、被験化合物と同様に操作してメトロニダゾールのMIC値を求めた。

【0032】（試験結果）被験化合物とメトロニダゾール（陽性対照）のMIC値を【表1】に示す。

【表1】

ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用

化合物 (実施例番号)	MIC (μg/ml)	
	H. ピロリ CPY 433	H. ピロリ TN 58
1	<0.0008	<0.0008
2	≤0.006	0.1
3	<0.0008	<0.0008
4	<0.0008	<0.0008
5	0.1	0.1
6	1	1
7	1	1
8	0.05	0.025
9	1	1
10	<0.0008	<0.0008
11	0.1	0.1
12	0.2	0.2
13	<0.006	<0.006
14	0.05	0.025
15	0.1	0.05
16	<0.01	<0.01
17	0.05	0.025
18	<0.0008	<0.0008
19	0.05	<0.006
20	1	1
21	0.006	0.003
22	<0.001	<0.001
23	1	1
24	6.25	0.39
メトロニダゾール	6.25	3.13

【表1】から、試験に使用したヘリコバクター・ピロリの菌株に対して、本発明の化合物は、メトロニダゾールよりも強い抗菌活性を有していることが明らかである。

【0033】

【実施例】

実施例1

4, 4'-ビス [4-(4-トリル) ピペラジニルメチル] ベンゾフェノン

4, 4'-ビス (プロモメチル) ベンゾフェノン (500mg)、1-(4-トリル) ピペラジン (526mg)、炭酸カリウム (590mg) のジメチルホルムアミド (12ml) 溶液を室温で2時間撹拌させた。反応液を濃縮し残渣にジクロロメタンと水を加えて有機層を

分離し、水、飽和食塩水で洗浄して、乾燥後濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：酢酸エチルJ=3：2）にて精製して、無色固体の表題化合物（435mg）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)δ: 2.27(6H, s), 2.65(8H, t, J=5.0Hz), 3.17(8H, t, J=5.0Hz), 3.65(4H, s), 6.85(4H, d, J=8.6Hz), 7.08(4H, d, J=8.6Hz), 7.49(4H, d, J=8.2Hz), 7.79(4H, d, J=8.2Hz).

実施例2

4, 4'-ビス (4-フェニルピペラジニルメチル) ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス (プロモメチル) ベンゾフェノンおよび4-フェニルピペラジンから目的化

合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.65(8H, t, J=5.0Hz), 3.23(8H, t, J=5.0Hz), 3.66(4H, s), 6.86(2H, t, J=7.4Hz), 6.94(4H, d, J=7.8Hz), 7.26(4H, t, J=7.8Hz), 7.49(4H, d, J=8.0Hz), 7.80(4H, d, J=8.0Hz).

【0034】実施例3

4, 4'-ビス[4-(4-フルオロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(4-フルオロフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.65(8H, t, J=5.0Hz), 3.15(8H, t, J=5.0Hz), 3.66(4H, s), 6.80-7.03(8H, m), 7.49(4H, d, J=8.4Hz), 7.80(4H, d, J=8.4Hz).

実施例4

4, 4'-ビス[4-(4-メトキシフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(4-メトキシフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.65(8H, t, J=4.8Hz), 3.12(8H, t, J=4.8Hz), 3.65(4H, s), 3.77(6H, s), 6.83(4H, d, J=9.2Hz), 6.92(4H, d, J=9.2Hz), 7.48(4H, d, J=8.2Hz), 7.79(4H, d, J=8.2Hz).

【0035】実施例5

4, 4'-ビス[4-(3-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(3-クロロフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.63(8H, t, J=5.0Hz), 3.22(8H, t, J=5.0Hz), 3.65(4H, s), 6.72-6.90(6H, m), 7.17(2H, t, J=8.0Hz), 7.49(4H, d, J=8.2Hz), 7.80(4H, d, J=8.2Hz).

実施例6

4, 4'-ビス[4-(2-トリル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(2-トリル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.31(6H, s), 2.65(8H, brs), 2.96(8H, t, J=4.8Hz), 3.66(4H, s), 6.80-7.22(8H, m), 7.49(4H, d, J=8.2Hz), 7.80(4H, d, J=8.2Hz).

【0036】実施例7

4, 4'-ビス[4-(2-メトキシフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(2-メトキシフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.70(8H, brs), 3.12(8H, brs), 3.67

(4H, s), 3.86(6H, s), 6.80-7.07(8H, m), 7.48(4H, d, J=8.2Hz), 7.79(4H, d, J=8.2Hz).

実施例8

4, 4'-ビス[4-(2-ピリジル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(2-ピリジル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.60(8H, t, J=5.2Hz), 3.57(8H, t, J=5.2Hz), 3.65(4H, s), 6.58-6.70(4H, m), 7.40-7.55(6H, m), 7.80(4H, d, J=8.4Hz), 8.20(2H, m).

【0037】実施例9

4, 4'-ビス[4-(2-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(2-クロロフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.69(8H, m), 3.11(8H, m), 3.68(4H, s), 6.91-7.10(4H, m), 7.21(2H, dd, J=7.2, 1.6Hz), 7.36(2H, dd, J=7.8, 1.6Hz), 7.50(4H, d, J=8.2Hz), 7.80(4H, d, J=8.2Hz).

実施例10

4, 4'-ビス[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(4-クロロフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.64(8H, t, J=4.8Hz), 3.18(8H, t, J=4.8Hz), 3.65(4H, s), 6.84(4H, d, J=9.0Hz), 7.20(4H, d, J=9.0Hz), 7.48(4H, d, J=8.0Hz), 7.79(4H, d, J=8.0Hz).

【0038】実施例11

4, 4'-ビス[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(3-トリフルオロフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.66(8H, t, J=4.8Hz), 3.27(8H, t, J=4.8Hz), 3.67(4H, s), 7.01-7.15(6H, m), 7.35(2H, t, J=7.7Hz), 7.49(4H, d, J=8.0Hz), 7.80(4H, d, J=8.0Hz).

実施例12

4, 4'-ビス(4-フェニルピペリジノメチル)ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(プロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-フェニルピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 1.75-1.90(8H, m), 2.00-2.22(4H, m), 2.40-2.60(2H, m), 2.95-3.10(4H, m), 3.63(4H, s), 7.15-7.37(10H, m), 7.48(4H, d, J=8.4Hz), 7.79(4

H, d, J=8.4Hz).

【0039】実施例13

4, 4'-ビス[4-(4-アセチルフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(ブロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(4-アセチルフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.52(6H, s), 2.63(8H, t, J=5.0Hz), 3.38(8H, t, J=5.0Hz), 3.65(4H, s), 6.87(4H, d, J=9.0Hz), 7.48(4H, d, J=7.8Hz), 7.80(4H, d, J=7.8Hz), 7.87(4H, d, J=9.0Hz).

実施例14

4, 4'-ビス[4-(4-t-ブチルフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(ブロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(4-t-ブチルフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 1.29(18H, s), 2.64(8H, t, J=4.8Hz), 3.20(8H, t, J=4.8Hz), 3.65(4H, s), 6.88(4H, d, J=8.8Hz), 7.29(4H, d, J=8.8Hz), 7.49(4H, d, J=8.2Hz), 7.79(4H, d, J=8.2Hz).

【0040】実施例15

4, 4'-ビス[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(ブロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(4-クロロフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 1.60-1.80(4H, m), 2.05-2.25(4H, m), 2.40-2.60(4H, m), 2.75-2.87(4H, m), 3.66(4H, s), 7.33(4H, d, J=8.6Hz), 7.46(4H, d, J=8.6Hz), 7.48(4H, d, J=8.2Hz), 7.79(4H, d, J=8.2Hz).

実施例16

4, 4'-ビス[4-(4-ニトロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(ブロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(4-ニトロフェニル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.64(8H, t, J=5.0Hz), 3.45(8H, t, J=5.0Hz), 3.66(4H, s), 6.83(4H, d, J=9.4Hz), 7.49(4H, d, J=8.2Hz), 7.81(4H, d, J=8.2Hz), 8.14(4H, d, J=9.4Hz).

【0041】実施例17

4, 4'-ビス[4-(2-ピリミジル)ピペラジニル

メチル]ベンゾフェノン

実施例1と同様にして4, 4'-ビス(ブロモメチル)ベンゾフェノンおよび1-(2-ピリミジル)ピペラジンから目的化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.54(8H, t, J=5.0Hz), 3.63(4H, s), 3.85(8H, t, J=5.0Hz), 6.48(2H, t, J=4.6Hz), 7.49(4H, d, J=8.0Hz), 7.80(4H, d, J=8.0Hz), 8.30(4H, d, J=4.6Hz).

実施例18

4, 4'-ビス(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンズヒドロール

4, 4'-ビス(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾフェノン(200mg)のテトラヒドロフラン(10ml)-メタノール(20ml)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(50mg)を加え室温で1時間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣に酢酸エチルと水を加えて有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄して、乾燥後濃縮して得た残渣をジクロロメタン-ヘキサンから再結晶して、無色固体の表題化合物(191mg)を得た。
¹H-NMR(CDCl₃)d: 2.58(8H, t, J=5.0Hz), 3.15(8H, t, J=5.0Hz), 3.54(4H, s), 5.85(1H, s), 6.82(4H, d, J=9.0Hz), 7.19(4H, d, J=9.0Hz), 7.31(4H, d, J=8.4Hz), 7.37(4H, d, J=8.4Hz).

【0042】実施例19

4, 4'-ビス(4-フェニル)ピペラジノカルボニル]ベンゾフェノン

4, 4'-ジカルボキシベンゾフェノン(500mg)のジメチルホルムアミド(12ml)溶液にシアノリル酸ジエチル(755mg)を加え、つづいてフェニルピペラジン(720mg)およびトリエチルアミン(750mg)を加え室温で1時間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣にジクロロメタンと水を加えて有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄して、乾燥後濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノールJ=50:1)にて精製して、無色固体の表題化合物(779mg)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃)d: 3.15(4H, m), 3.29(4H, m), 3.61(4H, m), 3.98(4H, m), 6.94(6H, m), 7.30(4H, m), 7.58(4H, d, J=8.0Hz), 7.88(4H, d, J=8.0Hz).

実施例20

2-(4-フェニル)ピペラジノ-5-[4-(4-フェニル)ピペラジノメチル]ベンゾイル]ピリジン

4-(6-クロロニコチノイル)ベンジルブロミド(530mg)、フェニルピペラジン(560mg)および炭酸カリウム(500mg)のジメチルホルムアミド

(10ml)溶液を室温で10時間、つづいて50℃で10時間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣にジクロロメタンと水を加えて有機層を分離し、水、飽和食塩水で洗浄して、乾燥後濃縮して得た残渣を酢酸エチルから再結

晶して、無色固体の表題化合物 (780 mg) を得た。
1H-NMR(CDCl₃)d: 2.62-2.67(4H, m), 3.20-3.25(4H, m), 3.30-3.35(4H, m), 3.65(2H, s), 3.88-3.93(4H, m), 6.74(1H, d, J=9.1Hz), 6.86-7.00(6H, m), 7.23-7.35(4H, m), 7.48(2H, d, J=8.2Hz), 7.74(2H, d, J=8.2Hz), 8.09(1H, dd, J=9.1, 2.6Hz), 8.65(1H, d, J=2.6Hz).

【0043】実施例21

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]-4'- (2-モルホリノエトキシ)ベンゾフェノン

(i) 1-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (3.77 g)、炭酸カリウム (5.22 g)、4-(4-アセトキシベンゾイル)ベンジルブロミド (5.79 g) のDMF (50 ml) 溶液を室温で4時間攪拌させた。反応液を濃縮し、水および飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、続いてメタノール (30 ml) およびTHF (30 ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム (30 ml) を加えて室温で14時間攪拌させた。1N塩酸で中和した後得られた結晶をろ別し水で洗浄した。再びジクロロメタン/メタノール溶液に溶解し無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ヘキサンで洗浄して無色固体の4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]-4'-ヒドロキシベンゾフェノンを得た (3.80 g)。

(ii) 4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (0.750 g)、炭酸カリウム (2.25 g)、4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]-4'-ヒドロキシベンゾフェノン (0.811 g) のDMF (20 ml) 溶液を60℃で14時間攪拌させた。反応液を濃縮し、水および飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、ヘキサン/酢酸エチルから結晶化させて無色固体の表題化合物 (260 mg) を得た。

1H-NMR(CDCl₃)d: 2.61(8H, m), 2.84(2H, t, J=5.7Hz), 3.18(4H, m), 3.64(2H, s), 3.75(4H, t, J=4.6Hz), 4.20(2H, t, J=5.7Hz), 6.84(2H, d, J=8.8Hz), 6.97(2H, d, J=8.6Hz), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.74(2H, d, J=8.1Hz), 7.83(2H, d, J=8.6Hz)。

【0044】実施例22

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]-4'-[3-(4-フェニルピペラジニル)プロポキシ]ベンゾフェノン

実施例21の(ii)と同様にして、3-(4-フェニルピペラジニル)プロピルクロライド塩酸塩、炭酸カリウム、4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]-4'-ヒドロキシベンゾフェノンから目的化合物を得た。

1H-NMR(CDCl₃)d: 2.05(2H, quint, J=6.7Hz), 2.63(10H, m), 3.20(8H, m), 3.64(2H, s), 4.14(2H, t, J=6.3

Hz), 6.78-7.03(7H, m), 7.16-7.33(4H, m), 7.47(2H, d, J=7.9Hz), 7.74(2H, d, J=7.9Hz), 7.83(2H, d, J=8.0Hz)。

実施例23

4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]-4'- (4-ピコリルオキシ)ベンゾフェノン
実施例21の(ii)と同様にして、4-ピコリルクロライド塩酸塩、炭酸カリウム、4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]-4'-ヒドロキシベンゾフェノンから目的化合物を得た。

1H-NMR(CDCl₃)d: 2.63(4H, t, J=4.9Hz), 3.18(4H, t, J=4.9Hz), 3.64(2H, s), 5.19(2H, s), 6.84(2H, d, J=9.1Hz), 7.03(2H, d, J=8.9Hz), 7.20(2H, d, J=8.9Hz), 7.37(2H, d, J=5.7Hz), 7.47(2H, d, J=8.1Hz), 7.74(2H, d, J=8.1Hz), 7.84(2H, d, J=9.1Hz)。

【0045】実施例24

3-[4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾイル]-1-[3-(4-フェニルピペラジニル)プロピル]インドール

(i) 1-(4-クロロフェニル)ピペラジン塩酸塩 (2.79 g)、炭酸カリウム (3.26 g)、3-(4-クロロメチルベンゾイル)インドール (3.11 g) のDMF (70 ml) 溶液を室温で24時間攪拌させた。反応液を濃縮し、水および飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮し、ジクロロメタン、酢酸エチル溶液から再結晶して、無色固体の3-[4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾイル]インドール (2.03 g) を得た。

(ii) 3-[4-[4-(4-クロロフェニル)ピペラジニルメチル]ベンゾイル]インドール (231 mg) のDMF (15 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (118 mg) を加え室温で30分攪拌後、4-(3-クロロプロピル)-1-フェニルピペラジン塩酸塩 (0.174 g) を加えて50℃で1時間攪拌させた。反応液を濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル J=2:1) にて精製して、無色固体の表題化合物 (177 mg) を得た。

1H-NMR(CDCl₃)d: 2.06(2H, quint, J=6.5Hz), 2.31(2H, t, J=6.5Hz), 2.52(4H, t, J=4.9Hz), 2.62(4H, t, J=4.9Hz), 3.15(8H, m), 3.62(2H, s), 4.30(2H, t, J=6.5Hz), 6.77-6.95(5H, m), 7.15-7.51(9H, m), 7.67(1H, s), 7.79(2H, d, J=7.8Hz), 8.45(1H, m)。

【0046】

【発明の効果】本発明の化合物は、優れた抗ヘリコバクター・ピロリ作用を有し、該化合物を含有する医薬組成物は胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化器系潰瘍、胃癌、食道癌、舌癌、直腸癌、結腸癌、大腸癌などの消化器系癌の治療剤として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/14			C 0 7 D 211/14	
211/44			211/44	
213/38			213/38	
239/26			239/26	
295/08			295/08	A